

Referenz Geburtshilfe und Perinatalmedizin

 Online-Version in der eRef

Herausgegeben von
Werner Rath
Ulrich Gembruch
Stephan Schmidt

unter besonderer Mitarbeit von
Sven Kehl



Anmerkung

Dieses Werk ist Teil der fächerübergreifenden Referenz-Reihe, die speziell auf die Bedürfnisse klinisch tätiger Ärzte ausgerichtet ist. Im Rahmen von fachlichen Überschneidungen steht dieses Werk im inhaltlichen Austausch mit anderen Referenz-Werken.

Folgende Werke der Referenz-Reihe sind bereits erschienen oder im Druck und über den Thieme Webshop erhältlich oder vorbestellbar (<https://shop.thieme.de>):

Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin

- **Referenz Anästhesie**
(Hrsg: Zacharowski K, Marx G)
- **Referenz Intensivmedizin**
(Hrsg: Marx G, Zacharowski K, Kluge S)
- **Referenz Notfallmedizin**
(Hrsg: Scholz J, Gräsner JT, Bohn A)

Chirurgie

- **Referenz Allgemein- und Viszeralchirurgie – Leber und Gallenwege**
(Hrsg: Pratschke J, Schmelzle M)
- **Referenz Allgemein- und Viszeralchirurgie – Pankreas**
(Hrsg: Grützmann R)
- **Referenz Allgemein- und Viszeralchirurgie – Unterer Gastrointestinaltrakt**
(Hrsg: Sailer M, Aigner F, Hetzer F, Holmer C, Kreis M)
- **Referenz Herzchirurgie**
(Hrsg: Ennker J, Falk V, Photiadis J, Starck C, Weymann A)
- **Referenz Orthopädie und Unfallchirurgie – Becken/Hüfte**
(Hrsg: Grützner PA, Hoffmann R, Rudert M)
- **Referenz Orthopädie und Unfallchirurgie – Knie**
(Hrsg: Roth A, Fürmetz J, Böcker W)
- **Referenz Orthopädie und Unfallchirurgie – Wirbelsäule**
(Hrsg: Rauschmann MA, Josten C, Meyer B)

Gynäkologie, Geburtshilfe und Perinatalmedizin

- **Referenz Geburtshilfe und Perinatalmedizin**
(Hrsg: Rath W, Gembruch U, Schmidt S)
- **Referenz Gynäkologie**
(Hrsg: Fehm T, Rody A, Hadji P, Solomayer EF)

Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde

- **Referenz HNO-Heilkunde**
(Hrsg: Guntinas-Lichius O, Klußmann JP, Lang S)

Innere Medizin

- **Referenz Endokrinologie und Diabetologie**
(Hrsg: Diederich S, Feldkamp J, Grußendorf M, Reincke M)
- **Referenz Gastroenterologie**
(Hrsg: Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J)
- **Referenz Hämatologie**
(Hrsg: Kreuzer KA)
- **Referenz Nephrologie**
(Hrsg: Alscher MD)

Neurologie und Psychiatrie

- **Referenz Neurologie**
(Hrsg: Diener HC, Steinmetz H, Kastrup O)
- **Referenz Psychische Störungen**
(Hrsg: Bauer M, Meyer-Lindenberg A, Kiefer F, Philippsen A)

Radiologie

- **Referenz Radiologie – Gastrointestinales System**
(Hrsg: Brambs HJ, Juchems M, Schmidt SA)
- **Referenz Radiologie – Gefäße**
(Hrsg: Grozdanovic Z)
- **Referenz Radiologie – Gehirn**
(Hrsg: Forsting M, Jansen O)
- **Referenz Kinderradiologie**
(Hrsg: Staatz G)
- **Referenz Radiologie - Knochentumoren**
(Hrsg: Uhl, M, Herget GW, Baumhoer D)
- **Referenz Radiologie – Kopf/Hals**
(Hrsg: Cohnen M, Dammann F, Rohde S)

Urologie

- **Referenz Urologie – Operationsmethoden**
(Hrsg: Albers P, Heidenreich A)



Referenz Geburtshilfe und Perinatalmedizin

Herausgegeben von

Werner Rath, Ulrich Gembruch, Stephan Schmidt

Unter besonderer Mitarbeit von
Sven Kehl

Mit Beiträgen von

Harald Abele
Michael Abou-Dakn
Franz Bahlmann
Christian Bamberg
Marc Baumann
Michael Becker
Christoph Berg
Richard Berger
Michael Bohlmann
Thorsten Braun
Christoph Brezinka
Thomas Dimpfl
Almut Dorn
Valenka Dorsch
Michael Dreher
Jan-Hendrik Egberts
Annina Etter
Axel Feige
Raimund Forst
Karin Frank-Raue
Ulrike Friebe-Hoffmann
Dagmar Führer
Annegret Geipel
Verena Geissbühler
Ulrich Gembruch
Jan-Thorsten Gräsner
Tanja Groten
Alexander Hendricks
Wolfgang Henrich
Irene Hoesli

Janine Hoffmann
Markus Hoopmann
Berthold Huppertz
Peter Jakubowski
Katharina Jundt
Karl Oliver Kagan
Franz Kainer
Bernd Kallmünzer
Sven Kehl
Helmut Kleinwechter
Dietrich Klingmüller
Nicolai Kohlschmidt
Frank Lammert
Johanna Lang
Franz Lassner
Brigitte Leeners
Kosmas Macha
Peter Mallmann
Burkhard Manfras
Holger Maul
Waltraut M. Merz
Björn Misselwitz
Markus Mohaupt
Ioannis Mylonas
Henning Ohnesorge
Wolfgang E. Paulus
Jan Pauluschke-Fröhlich
Werner Rath
Helga Rehder
Toralf Reimer

Anke Rohde
Ansgar Römer
Ute Schäfer-Graf
Ralf L. Schild
Dietmar Schlembach
Markus Schmidt
Stephan Schmidt
Ute Scholz
Katharina Schoner
Christiane Schwarz
Birgit Seelbach-Göbel
Judith Smith
Christian P. Speer
Holger Stepan
Alexander Strauss
Brigitte Strizek
Daniel Surbek
Kristin Technau-Hafsi
Boris Tutschek
Katrin van der Ven
Grit Vetter
Georg-Friedrich von Tempelhoff
Anna Margareta Wagner
Johannes Wertenbruch
Friederike Weschenfelder
Johannes Wirbelauer
Achim Wöckel
Benjamin Wolf

650 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart • New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter:
www.thieme.de/service/feedback.html

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Marken, geschäftliche Bezeichnungen oder Handelsnamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Handelsnamen handelt.

© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany
www.thieme.de

Zeichnungen: Christine Lackner, Ittlingen
Redaktion: Doris Kliem, Urbach
Covergestaltung: © Thieme
Bildnachweis Cover: © transurfer/stock.adobe.com
Satz: Druckhaus Götz GmbH, Ludwigsburg
Druck: Aprinta Druck GmbH, Wemding

DOI 10.1055/s-0043-117817

ISBN 978-3-13-241114-2

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:
eISBN (PDF) 978-3-13-241117-3
eISBN (epub) 978-3-13-241119-7

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patienten, ihren Angehörigen und Freunden, z.T. auch bei weiteren Personen, die z. B. in die Behandlung von Patienten eingebunden sind.

Vorwort

Mit der Referenzreihe setzt der Thieme Verlag seine Tradition fort, komplexes medizinisches Wissen didaktisch auf hohem Niveau zu präsentieren. Die Werke der Referenzreihe stehen dabei für inhaltliche Vollständigkeit und hohe Praxisrelevanz durch konkrete Darstellung wichtiger Inhalte und Informationen, wie z.B. durch Behandlungs-/Therapiealgorithmen, übersichtliche diagnostische Handlungsempfehlungen, Praxistipps zur schnellen Entscheidungsfindung, Merkbboxen als wegweisender Hinweis auf klinisch wichtige Fakten und klare Dosierungsempfehlungen für die unmittelbare Umsetzung im Arbeitsalltag.

Die einheitliche Strukturierung aller Kapitel, an deren Anfang ein „Steckbrief“ kurzgefasst ins Thema einführt, erleichtert den Lesern/Leserinnen die rasche Orientierung und unterstützt das zeitnahe Auffinden relevanter Informationen.

Ein besonderer Fokus liegt auf der digitalen Nutzung der Werke. Etwa einmal jährlich passen die Autoren/Autorinnen die Online-Version ihrer Kapitel hinsichtlich neuer Erkenntnisse, Studienergebnisse, aktueller Leitlinienempfehlungen oder Neubewertungen, z.B. zur Diagnostik und Therapie, an. So wird die Referenz Geburtshilfe und Perinatalmedizin für die Nutzer/Nutzerinnen der Lizenzpakete der Online-Wissensplattform eRef auf einzigartige Weise aktuell gehalten. Dies, die einheitliche Neustrukturierung aller Kapitel und die zusätzliche Einbeziehung den aktuellen Entwicklungen in der Geburtshilfe Rechnung tragender Themen (z.B. Besonderheiten bei adipösen und älteren Schwangeren) in das Buch sind unübersehbare Unterschiede zum Vorgängerwerk „Geburtshilfe und Perinatalmedizin“, herausgegeben im Jahre 2010.

Dabei bleiben die thematischen Inhalte aller für die Beratung und Behandlung der Schwangeren in Praxis und Klinik relevanten Themen erhalten, die von der Pränataldiagnostik und Schwangerenvorsorge über die „klassische“ Geburtshilfe einschließlich von Pathologien im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bis hin zur mütterlichen und perinatalen Morbidität und Mortalität reichen.

Interdisziplinäre Schwerpunkte des Buches bilden u.a. die mütterlichen Erkrankungen in der Schwangerschaft einschließlich geburtshilflicher Notfälle, zu denen namhafte Experten/Expertinnen der jeweiligen Fachgebiete an der klinischen Praxis orientierte Kapitel verfasst haben sowie das Kapitel Physiologie und Pathologie des Neugeborenen, welches die unverzichtbare Kooperation mit der Neonatologie als „Partner der Geburtshelfer“ in beispielhafter Weise unterstreicht. Neu aufgenommen wurde das Kapitel „Zusammenarbeit zwischen Hebammen und Geburtshelfern/Geburtshelferinnen“, das den Fokus auf das gemeinsame geburtshilfliche Handeln zum Nutzen von Mutter und Kind legt.

Der immense Wissenszuwachs des letzten Jahrzehnts ist heute für den Einzelnen unüberschaubar geworden.

Randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen und Cochrane Reviews haben in rasantem Tempo die Grundlagen für eine inzwischen weitreichende Evidenz-basierte Medizin geschaffen, die – in einer Vielzahl nationaler und internationaler Leitlinien umgesetzt – unsere ärztlichen Entscheidungen maßgeblich beeinflussen und für diese unverzichtbar geworden sind.

In Verbindung mit tradiertem Wissen der „Good Clinical Practice“ hat die Evidenz-basierte Medizin maßgeblich zu einer Qualitätsverbesserung in der Geburtshilfe beigetragen.

Vor dem Hintergrund immer knapper werdender personeller und finanzieller Ressourcen im Gesundheitssystem, aktuell verstärkt durch die COVID-19-Pandemie, kommt der Kosteneffektivität geburtshilflicher Maßnahmen zunehmende Bedeutung zu; in diesem Zusammenhang dürfte der Verlagerung traditionell stationärer Vorgehensweisen (z.B. Geburtseinleitung) in den häuslichen/ambulantem Bereich die Geburtshilfe der nächsten Jahre maßgeblich prägen.

Eine erhebliche Belastung für den Geburtshelfer/die Geburtshelferin stellt nach wie vor die zunehmende Zahl medico-legaler Auseinandersetzungen dar, für deren Vermeidung die Weiterbildung nach neuestem Wissensstand unabdingbare Voraussetzung ist. Nicht zuletzt ist die Bewältigung fachübergreifender medizinischer Probleme integraler Bestandteil interdisziplinärer Perinatalmedizin.

Diesen Gesichtspunkten trägt das vorliegende Buch in besonderer Weise Rechnung. Es ist ein sich an den Herausforderungen der gegenwärtigen Geburtshilfe und Perinatalmedizin orientierendes Nachschlagewerk für alle Ärztinnen und Ärzte, die Schwangere beraten, betreuen und behandeln mit dem Ziel, neue, gesicherte Erkenntnisse zu vermitteln, sie in Fort- und Weiterbildung zu nutzen und in die klinische Praxis umzusetzen, ohne das Selbstbestimmungsrecht der Schwangeren sowie die Bedürfnisse der Familie im Sinne einer familienorientierten Geburtshilfe aus den Augen zu verlieren.

Es ist unser Anliegen, mit diesem Buch einen Beitrag zu liefern, die mütterliche und kindliche Morbidität/Mortalität weiter zu senken. Den Geburtshelfern/Geburtshelferinnen möge es ein nützlicher Wegbegleiter in einer Zeit stetig steigender Anforderungen sein.

Wir danken den Autoren/Autorinnen insbesondere für ihr Engagement bei der Umsetzung der Neustrukturierung der Kapitel dieses Referenzwerkes; den Mitarbeitern/Mitarbeiterinnen des Georg Thieme Verlages, insbesondere Frau Cornelia Schönleben, Frau Dr. Judith Lucas und Frau Lena Graw, sei gedankt für die gute und vertrauensvolle Zusammenarbeit sowie ihre unermüdliche Unterstützung.

Werner Rath, Aachen & Kiel

Ulrich Gembruch, Bonn

Stephan Schmidt, Marburg & Bonn

Inhaltsverzeichnis

I Schwangerenvorsorge und pränatale Diagnostik

1	Physiologie der Schwangerschaft	24			
1.1	Implantation, Embryogenese und Embryologie	24	1.4	Fetale Entwicklung und Physiologie in der Fetalperiode	42
	<i>Markus Schmidt</i>			<i>Markus Schmidt</i>	
1.2	Funktionelle Morphologie der Plazenta	32	1.5	Fetale Programmierung	45
	<i>Berthold Huppertz</i>			<i>Thorsten Braun</i>	
1.3	Fetale Entwicklung und Physiologie in der Embryonalperiode	40	1.6	Physiologie des mütterlichen Organismus und Anpassung an die Schwangerschaft	50
	<i>Markus Schmidt</i>			<i>Janine Hoffmann, Holger Stepan</i>	
2	Pränatale Diagnostik und Therapie	68			
2.1	Kommunikation und Beratung in der Pränataldiagnostik	68	2.11	Invasive Pränataldiagnostik	104
	<i>Almut Dorn, Anke Rohde</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.2	Kommunikation bei Fehlgeburten, Totgeburten und späten Schwangerschaftsabbrüchen	71	2.12	Sonografisch festzustellende fetale Fehlbildungen, Dysplasien und Fehlbildungssyndrome	107
	<i>Almut Dorn, Anke Rohde</i>			<i>Helga Rehder, Katharina Schoner</i>	
2.3	Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit	73	2.13	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Hydrozephalus und Ventrikulomegalie	117
	<i>Wolfgang E. Paulus</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.4	Screening-Programme in der Geburtshilfe	84	2.14	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Holoprosenzephalie	119
	<i>Boris Tutschek</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.5	Pränatale zytogenetische Diagnostik ..	90	2.15	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Corpus-callosum-Agenesie	121
	<i>Nicolai Kohlschmidt</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.6	Pränatale molekulargenetische Diagnostik	92	2.16	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Dandy-Walker-Malformation	122
	<i>Nicolai Kohlschmidt</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.7	Pränatale genetische Diagnostik aus freier fetaler Desoxyribonukleinsäure (nicht-invasiver Pränataltest)	95	2.17	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Spina bifida aperta	123
	<i>Nicolai Kohlschmidt</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.8	Glossar für häufig in der klinischen Genetik benutzte Fachausdrücke	97			
	<i>Nicolai Kohlschmidt</i>				
2.9	Nicht invasive pränatale Ultraschall-diagnostik	100			
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>				
2.10	Nicht invasive pränatale Bestimmung der maternalen Serumbiochemie	103			
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>				

2.18	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Gesichts: Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	126	2.28	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Urogenitalsystems: polyzystische Nierenerkrankungen und multizystische Nierendysplasie ...	145
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.19	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Gesichts: Mikrogenie und Retrogenie	128	2.29	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder von Extremitäten und Skelett	147
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.20	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Thorax: Zwerchfellhernie	129	2.30	Pränatale Diagnostik und Therapie bei Chromosomenaberrationen	150
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Ulrich Gembruch, Annegret Geipel, Christoph Berg</i>	
2.21	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Thorax: hyperechogene Lungenläsionen	131	2.31	Pränatale Diagnostik und Therapie bei Trisomie 21	152
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Ulrich Gembruch, Annegret Geipel, Christoph Berg</i>	
2.22	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Thorax: Hydrothorax ..	134	2.32	Pränatale Diagnostik und Therapie bei Trisomie 18	157
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Ulrich Gembruch, Annegret Geipel, Christoph Berg</i>	
2.23	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Gastrointestinaltrakts: Obstruktionen	136	2.33	Pränatale Diagnostik und Therapie bei Trisomie 13	160
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Ulrich Gembruch, Annegret Geipel, Christoph Berg</i>	
2.24	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder der vorderen Bauchwand: Bauchwanddefekte	137	2.34	Pränatale Diagnostik und Therapie bei Turner-Syndrom	162
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Ulrich Gembruch, Annegret Geipel, Christoph Berg</i>	
2.25	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Urogenitalsystems: Nierenagenesie	139	2.35	Pränatale Diagnostik und Therapie bei Hydrops fetalis	165
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Ulrich Gembruch, Annegret Geipel, Christoph Berg</i>	
2.26	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Urogenitalsystems: Hydronephrose	141	2.36	Medikamentöse Therapie des Fetus ...	169
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
2.27	Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Urogenitalsystems: Urethraobstruktion	143	2.37	Ultraschallgesteuerte Therapie des Fetus	171
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
			2.38	Fetoskopische therapeutische Methoden	173
				<i>Brigitte Strizek</i>	
			2.39	Offene Fetalchirurgie	175
				<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
			2.40	Fetale Therapie der fetalen Anämie ...	177
				<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	

2.41	Fetale Therapie der fetal-neonatalen Alloimmunthrombozytopenie	179	2.42	Fetale Therapie der fetalen Arrhythmie	181
	<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>			<i>Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg</i>	
3	Schwangerschaftsabbruch	186			
3.1	Durchführung des Schwangerschaftsabbruchs	186			
	<i>Brigitte Strizek</i>				
4	Schwangerenvorsorge	194			
4.1	Diagnose der Frühschwangerschaft ...	194	4.4	Sexualität in der Schwangerschaft ...	218
	<i>Alexander Strauss</i>			<i>Brigitte Leeners</i>	
4.2	Schwangerenvorsorge	197	4.5	Auswirkungen sexueller Gewalterfahrungen auf Schwangerschaft, Entbindung und Mutterschaft	221
	<i>Alexander Strauss</i>			<i>Brigitte Leeners</i>	
4.3	Lebensführung in der Schwangerschaft	208			
	<i>Jan Pauluschke-Fröhlich, Markus Hoopmann, Karl Oliver Kagan</i>				
5	Überwachung der Schwangerschaft	223			
5.1	Grundlagen der Ultraschallüberwachung der Schwangerschaft	223	5.3	Doppler-Sonografie in der Überwachung der Schwangerschaft ...	232
	<i>Christoph Berg, Ulrich Gembruch, Annegret Geipel</i>			<i>Christoph Berg, Ulrich Gembruch, Annegret Geipel</i>	
5.2	Ultraschallüberwachung bei Mehrlingsschwangerschaft	228	5.4	Kardiotokografie	243
	<i>Christoph Berg, Ulrich Gembruch, Annegret Geipel</i>			<i>Stephan Schmidt</i>	
II Besondere Situationen im Rahmen der Schwangerschaft					
6	Besondere Situationen im Rahmen der Schwangerschaft	252			
6.1	Mehrlingsschwangerschaft	252	6.3	Schwangerschaft bei älteren Frauen ...	280
	<i>Franz Bahlmann</i>			<i>Marc Baumann</i>	
6.2	Schwangerschaft bei Adipösen	272			
	<i>Tanja Groten, Friederike Weschenfelder</i>				

II Geburt, Wochenbett und Nachsorge

7	Physiologische Grundlagen des Geburtsvorgangs	288		
7.1	Physiologie des Geburtsbeginns und praktische Bedeutung	288	7.3	Wehenarten
	<i>Ulrike Friebe-Hoffmann</i>			<i>Ulrike Friebe-Hoffmann</i>
7.2	Physiologie und Pathologie der Myometriumkontraktion	288	7.4	Physiologie und Pathologie der Zervixreifung und Muttermundseröffnung ..
	<i>Ulrike Friebe-Hoffmann</i>			<i>Ulrike Friebe-Hoffmann</i>
8	Klinik der normalen Geburt und praktisches Vorgehen	305		
8.1	Definition und Berechnung der Geburtsdauer	305	8.15	Ultraschall unter und nach der Geburt ..
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Christian Bamberg</i>
8.2	Anatomie und Physiologie der Geburtswege und des Geburtsobjekts ..	307	8.16	Allgemeinanästhesie zur Sectio caesarea
	<i>Birgit Seelbach-Göbel</i>			<i>Henning Ohnesorge</i>
8.3	Geburtsmechanismus	313	8.17	Spinalanästhesie zur Sectio caesarea ..
	<i>Birgit Seelbach-Göbel</i>			<i>Henning Ohnesorge</i>
8.4	Stadien der Geburt	319	8.18	Periduralanästhesie zur Sectio caesarea
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Henning Ohnesorge</i>
8.5	Anamnese und Befund	323	8.19	Rückenmarksnahe Analgesie zur vaginalen Entbindung
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Henning Ohnesorge</i>
8.6	Aufnahme der Schwangeren zur Geburt	326	8.20	Systemische Analgesie mit Opioiden zur vaginalen Entbindung
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Henning Ohnesorge</i>
8.7	Leitung der Eröffnungsperiode	327	8.21	Systemische Analgesie mit Lachgas zur vaginalen Entbindung
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Henning Ohnesorge</i>
8.8	Leitung der Austreibungs- und Pressperiode	329	8.22	Postoperative Analgesie
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Henning Ohnesorge</i>
8.9	Episiotomie	332	8.23	Akupunktur in der Geburtshilfe
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Ansgar Römer</i>
8.10	Gebärhaltungen	334	8.24	Stammzellgewinnung
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Daniel Surbek, Anna Margareta Wagner, Annina Etter</i>
8.11	Wassergeburt	336	8.25	Leitung der Plazentar- und Postplazentarperiode
	<i>Verena Geissbühler</i>			<i>Wolfgang Henrich</i>
8.12	Kardiotokografie sub partu	342	8.26	Klinische Zustandsdiagnostik des Neugeborenen
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Stephan Schmidt</i>
8.13	Fetalblutanalyse sub partu	348	8.27	Versorgung des Neugeborenen
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Stephan Schmidt</i>
8.14	ST-Analysis-System sub partu	350		
	<i>Stephan Schmidt</i>			

9	Normales Wochenbett	391		
9.1	Physiologie und Klinik der Rückbildungsvorgänge	391	9.3	Entlassungsuntersuchung und Beratung
	<i>Stephan Schmidt</i>			394
				<i>Stephan Schmidt</i>
9.2	Visite im Wochenbett	393		
	<i>Stephan Schmidt</i>			
10	Stillen	396		
10.1	Physiologie der Laktation	396	10.9	Inflammatorische Brusterkrankungen der Laktationsperiode: Wunde Brustwarzen
	<i>Michael Abou-Dakn</i>			410
10.2	Zusammensetzung der Muttermilch ..	397		<i>Achim Wöckel</i>
	<i>Michael Abou-Dakn</i>		10.10	Inflammatorische Brusterkrankungen der Laktationsperiode: Initiale Brustdrüschwellung
10.3	Bedeutung des Stillens	400		412
	<i>Michael Abou-Dakn</i>			<i>Achim Wöckel</i>
10.4	Stillförderung	401	10.11	Inflammatorische Brusterkrankungen der Laktationsperiode: Mastitis puerperalis und Milchstau
	<i>Michael Abou-Dakn</i>			414
10.5	Praktisches Vorgehen und Stillempfehlungen	403		<i>Achim Wöckel</i>
	<i>Michael Abou-Dakn</i>		10.12	Inflammatorische Brusterkrankungen der Laktationsperiode: Puerperalabszess
10.6	Ernährung der stillenden Mutter und Genussmittel	404		418
	<i>Michael Abou-Dakn</i>			<i>Achim Wöckel</i>
10.7	Antikonception der stillenden Mutter .	406		
	<i>Michael Abou-Dakn</i>			
10.8	Stillprobleme und -hindernisse	407		
	<i>Michael Abou-Dakn</i>			

IV Pathologische Schwangerschaft und Geburt und pathologisches Wochenbett

11	Pathologien im 1. Trimenon	422		
11.1	Habituelle Aborte	422	11.3	Gestationsbedingte benigne Trophoblasterkrankungen
	<i>Katrin van der Ven</i>			440
11.2	Ektope Schwangerschaft	433		<i>Waltraut M. Merz</i>
	<i>Michael Bohlmann</i>		11.4	Gestationsbedingte Trophoblastneoplasien
				448
				<i>Waltraut M. Merz</i>

12	Erkrankungen der Mutter in der Schwangerschaft und schwangerschaftsinduzierte Erkrankungen	458		
12.1	Emesis und Hyperemesis gravidarum ..	458	12.15	Angeborene Thrombophilien in der Schwangerschaft
	<i>Jan Pauluschke-Fröhlich, Johanna Brändle, Harald Abele</i>			559
12.2	Anämien und ihre Differenzialdiagnosen in der Schwangerschaft	468	12.16	Erworbene Thrombophilien in der Schwangerschaft
	<i>Franz Kainer</i>			566
12.3	Schilddrüsenerkrankung: Morbus Basedow/Hyperthyreose in der Schwangerschaft	474	12.17	Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen Gestationshypertonie, chronische Hypertonie und Präeklampsie
	<i>Dagmar Führer, Karin Frank-Raue</i>			574
12.4	Schilddrüsenerkrankung: Autoimmuntthyreoiditis/Hypothyreose in der Schwangerschaft und postpartal	477	12.18	Hypertensive Schwangerschaftserkrankung Eklampsie
	<i>Dagmar Führer, Karin Frank-Raue</i>			599
12.5	Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse in der Schwangerschaft ...	479	12.19	Hypertensive Schwangerschaftserkrankung HELLP-Syndrom
	<i>Burkhard Manfras</i>			608
12.6	Nebennierenerkrankungen in der Schwangerschaft	482	12.20	Hypotonie in der Schwangerschaft
	<i>Burkhard Manfras</i>			618
12.7	Nebenschilddrüsenerkrankung: Hyperparathyreoidismus in der Schwangerschaft	484	12.21	Vena-cava-Kompressionssyndrom in der Schwangerschaft
	<i>Dietrich Klingmüller</i>			622
12.8	Nebenschilddrüsenerkrankung: Hypoparathyreoidismus in der Schwangerschaft	486	12.22	Lungenerkrankung Asthma bronchiale in der Schwangerschaft
	<i>Dietrich Klingmüller</i>			625
12.9	Präkonzeptionell bekannter Diabetes mellitus Typ 1 und 2 in der Schwangerschaft	487	12.23	Interstitielle Lungenerkrankungen in der Schwangerschaft
	<i>Ralf L. Schild, Helmut Kleinwechter</i>			634
12.10	Gestationsdiabetes mellitus	498	12.24	Infektionen des Respirationstrakts in der Schwangerschaft
	<i>Ralf L. Schild, Helmut Kleinwechter</i>			637
12.11	Angeborene Gerinnungsstörungen in der Schwangerschaft: Von-Willebrand-Syndrom	511	12.25	Erkrankungen von Pleura, Zwerchfell und Atempumpe in der Schwangerschaft
	<i>Werner Rath, Ute Scholz</i>			647
12.12	Angeborene Gerinnungsstörungen in der Schwangerschaft: Hämophilie A und B	519	12.26	Schlafbezogene Atemstörungen in der Schwangerschaft
	<i>Werner Rath, Ute Scholz</i>			649
12.13	Thromboembolie in der Schwangerschaft	523	12.27	Epilepsie in der Schwangerschaft
	<i>Werner Rath</i>			651
12.14	Fruchtwasserembolie	549	12.28	Multiple Sklerose in der Schwangerschaft
	<i>Werner Rath</i>			656
			12.29	Ischämischer Schlaganfall in der Schwangerschaft
				659
				<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>

12.30	Hämorrhagischer Schlaganfall in der Schwangerschaft	664	12.45	Appendizitis in der Schwangerschaft ..	724
	<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.31	Sinus- und innere Hirnvenenthrombose in der Schwangerschaft	667	12.46	Divertikulitis in der Schwangerschaft ..	728
	<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.32	Subarachnoidalblutung in der Schwangerschaft	670	12.47	Enteritis regionalis Crohn in der Schwangerschaft	730
	<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.33	Karpaltunnelsyndrom in der Schwangerschaft	672	12.48	Colitis ulcerosa in der Schwangerschaft	733
	<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.34	Meralgia paraesthetica in der Schwangerschaft	674	12.49	Cholelithiasis, Cholezystitis und Verschlussikterus in der Schwangerschaft	736
	<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.35	Myasthenia gravis in der Schwangerschaft	676	12.50	Ileus in der Schwangerschaft	738
	<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.36	Restless-Legs-Syndrom in der Schwangerschaft	679	12.51	Gastroduodenalulkus in der Schwangerschaft	741
	<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.37	Migräne in der Schwangerschaft	681	12.52	Gastrointestinale Blutungen in der Schwangerschaft	743
	<i>Kosmas Macha, Christoph Brezinka, Bernd Kallmünzer</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.38	Grundlagen angeborener Herzerkrankungen in der Schwangerschaft	683	12.53	Intraabdominelle Blutungen in der Schwangerschaft	746
	<i>Waltraut M. Merz</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.39	Fallot-Tetralogie in der Schwangerschaft	690	12.54	Hiatusgleithernie in der Schwangerschaft	748
	<i>Waltraut M. Merz</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.40	Transposition der großen Arterien in der Schwangerschaft	696	12.55	Hernien in der Schwangerschaft	750
	<i>Waltraut M. Merz</i>			<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>	
12.41	Grundlagen erworbener Herzerkrankungen in der Schwangerschaft	703	12.56	Zystitis und Pyelonephritis in der Schwangerschaft	752
	<i>Waltraut M. Merz</i>			<i>Ute Schäfer-Graf</i>	
12.42	Kardiomyopathie in der Schwangerschaft	708	12.57	Glomerulonephritis in der Schwangerschaft	754
	<i>Waltraut M. Merz</i>			<i>Ute Schäfer-Graf</i>	
12.43	Koronarerkrankung und Myokardinfarkt in der Schwangerschaft	715	12.58	Nephrotisches Syndrom in der Schwangerschaft	756
	<i>Waltraut M. Merz</i>			<i>Markus Mohaupt</i>	
12.44	Akutes Abdomen in der Schwangerschaft	719	12.59	Akutes Nierenversagen in der Schwangerschaft	764
	<i>Jan-Hendrik Egberts, Alexander Hendricks</i>			<i>Markus Mohaupt</i>	
			12.60	Chronische Niereninsuffizienz in der Schwangerschaft	773
				<i>Markus Mohaupt</i>	
			12.61	Nephrolithiasis in der Schwangerschaft	787
				<i>Ute Schäfer-Graf</i>	
			12.62	Lupusnephritis in der Schwangerschaft	789
				<i>Markus Mohaupt</i>	
			12.63	Dialyse und Schwangerschaft	800
				<i>Ute Schäfer-Graf</i>	

12.64	Schwangerschaft nach Nierentransplantation	801	12.80	Condylomata acuminata in der Schwangerschaft	856
	<i>Ute Schäfer-Graf</i>			<i>Kristin Technau-Hafsi</i>	
12.65	Erkrankungen von Ösophagus und Magen in der Schwangerschaft	802	12.81	Hämorrhoiden und Analfissur in der Schwangerschaft	859
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Kristin Technau-Hafsi</i>	
12.66	Erkrankungen des Darmes in der Schwangerschaft	805	12.82	Zervixkarzinom in der Schwangerschaft	862
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Peter Mallmann</i>	
12.67	Erkrankungen der Gallenwege in der Schwangerschaft	814	12.83	Ovarialkarzinom in der Schwangerschaft	868
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Peter Mallmann</i>	
12.68	Schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen: intrahepatische Schwangerschaftscholestase	819	12.84	Mammakarzinom in der Schwangerschaft	870
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Peter Mallmann</i>	
12.69	Schwangerschaftsspezifische Lebererkrankungen: akute Schwangerschaftsfettleber	824	12.85	Infektion mit dem Zikavirus in der Schwangerschaft	874
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.70	Schwangerschaftsunabhängige Lebererkrankungen: akute Virushepatitiden	830	12.86	Röteln in der Schwangerschaft	879
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.71	Schwangerschaftsunabhängige Lebererkrankungen: autoimmune Lebererkrankungen	834	12.87	Syphilis in der Schwangerschaft	884
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.72	Schwangerschaftsunabhängige Lebererkrankungen: Fettlebererkrankung ..	837	12.88	Infektion mit Chlamydia trachomatis in der Schwangerschaft	889
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.73	Schwangerschaftsunabhängige Lebererkrankungen: Leberzirrhose und portale Hypertension	839	12.89	Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus in der Schwangerschaft	894
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.74	Schwangerschaftsunabhängige Lebererkrankungen: Morbus Wilson	841	12.90	Toxoplasmose in der Schwangerschaft	902
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.75	Schwangerschaftsunabhängige Lebererkrankungen: Schwangerschaft nach Lebertransplantation	843	12.91	Infektion mit dem Zytomegalievirus in der Schwangerschaft	910
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.76	Erkrankungen des Pankreas in der Schwangerschaft	846	12.92	Infektion mit dem Parvovirus B19 in der Schwangerschaft	916
	<i>Frank Lammert</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.77	Atopische Schwangerschaftsdermatose	849	12.93	Infektion mit dem Varizella-zoster-Virus in der Schwangerschaft	922
	<i>Kristin Technau-Hafsi</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.78	Polymorphe Schwangerschaftsdermatose	852	12.94	Herpes genitalis in der Schwangerschaft	929
	<i>Kristin Technau-Hafsi</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
12.79	Pemphigus gestationis	854	12.95	Infektion mit Streptokokken der Gruppe B in der Schwangerschaft	935
	<i>Kristin Technau-Hafsi</i>			<i>Ioannis Mylonas</i>	
			12.96	Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus in der Schwangerschaft	941
				<i>Ioannis Mylonas</i>	
			12.97	Malaria in der Schwangerschaft	948
				<i>Ioannis Mylonas</i>	

12.98	Gonorrhö in der Schwangerschaft	956	12.111	Psychosen und bipolare Störung in der Schwangerschaft	996
	<i>Ioannis Mylonas</i>			<i>Valenka Dorsch</i>	
12.99	Listeriose in der Schwangerschaft	961	12.112	Trauma und Borderline-Störung in der Schwangerschaft	1000
	<i>Ioannis Mylonas</i>			<i>Valenka Dorsch</i>	
12.100	Vulvovaginalkandidose in der Schwangerschaft	966	12.113	Essstörungen in der Schwangerschaft .	1003
	<i>Ioannis Mylonas</i>			<i>Valenka Dorsch</i>	
12.101	Bakterielle Vaginose in der Schwangerschaft	970	12.114	Drogenkonsum in der Schwangerschaft am Beispiel Alkohol	1007
	<i>Ioannis Mylonas</i>			<i>Jan Pauluschke-Fröhlich, Peter Jakobowski, Harald Abele</i>	
12.102	Systemischer Lupus erythematodes in der Schwangerschaft	974	12.115	Nikotinkonsum in der Schwangerschaft	1012
	<i>Toralf Reimer</i>			<i>Jan Pauluschke-Fröhlich, Peter Jakobowski, Harald Abele</i>	
12.103	Sjögren-Syndrom in der Schwangerschaft	976	12.116	Konsum illegaler Drogen in der Schwangerschaft	1016
	<i>Toralf Reimer</i>			<i>Jan Pauluschke-Fröhlich, Peter Jakobowski, Harald Abele</i>	
12.104	Sklerodermie in der Schwangerschaft .	978	12.117	Suizidalität in der Schwangerschaft . . .	1021
	<i>Toralf Reimer</i>			<i>Anke Rohde</i>	
12.105	Rheumatoide Arthritis in der Schwangerschaft	980	12.118	Schwangerschaftsbedingtes Karpaltunnelsyndrom	1024
	<i>Toralf Reimer</i>			<i>Raimund Forst</i>	
12.106	Behçet-Krankheit in der Schwangerschaft	983	12.119	Symphysiolyse in der Schwangerschaft	1026
	<i>Toralf Reimer</i>			<i>Raimund Forst</i>	
12.107	Periarteriitis nodosa in der Schwangerschaft	985	12.120	Lumbosakrale Rückenschmerzen in der Schwangerschaft	1028
	<i>Toralf Reimer</i>			<i>Raimund Forst</i>	
12.108	Takayasu-Arteriitis in der Schwangerschaft	987	12.121	Unfallverletzungen in der Schwangerschaft	1030
	<i>Toralf Reimer</i>			<i>Peter Jakobowski</i>	
12.109	Depression in der Schwangerschaft . . .	989	12.122	Reanimation der Schwangeren	1040
	<i>Valenka Dorsch</i>			<i>Alexander Strauss, Jan-Thorsten Gräsner</i>	
12.110	Angst- und Zwangsstörungen in der Schwangerschaft	991			
	<i>Valenka Dorsch</i>				
13	Pathologien im 2. und 3. Trimenon	1046			
13.1	Frühgeburt	1046	13.6	Placenta praevia	1083
	<i>Werner Rath, Harald Abele, Holger Maul, Richard Berger</i>			<i>Franz Kainer</i>	
13.2	Früher vorzeitiger Blasensprung	1063	13.7	Polyhydramnie	1086
	<i>Irene Hoesli, Grit Vetter</i>			<i>Ulrich Gembruch, Christoph Berg, Annegret Geipel</i>	
13.3	Intrauterine Wachstumsretardierung .	1073	13.8	Oligohydramnie	1091
	<i>Christoph Berg, Annegret Geipel, Ulrich Gembruch</i>			<i>Ulrich Gembruch, Christoph Berg, Annegret Geipel</i>	
13.4	Vorzeitige Plazentalösung (Randsinusblutung)	1078	13.9	Terminüberschreitung (Übertragung) .	1095
	<i>Franz Kainer</i>			<i>Sven Kehl</i>	
13.5	Vasa praevia und Insertio velamentosa	1081	13.10	Geburtseinleitung	1099
	<i>Franz Kainer</i>			<i>Sven Kehl</i>	

14	Pathologie der Geburt und Pathologien unter der Geburt	1105		
14.1	Intrapartale Hypoxie	1105	14.11	Sectio caesarea
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Sven Kehl</i>
14.2	Kindliche Verletzungen unter der Geburt und Paresen des Plexus brachialis	1109	14.12	Geburtsleitung bei Zustand nach Sectio caesarea
	<i>Franz Lassner, Michael Becker</i>			<i>Sven Kehl</i>
14.3	Vorzeitiger Blasensprung	1116	14.13	Management bei Schulterdystokie
	<i>Holger Maul</i>			<i>Stephan Schmidt</i>
14.4	Pathologische Geburt: abnorme Geburtsdauer	1121	14.14	Versorgung von geburtstraumatischen Weichteilverletzungen
	<i>Birgit Seelbach-Göbel</i>			<i>Axel Feige</i>
14.5	Pathologische Geburt: Nabelschnurkomplikationen und Vorfall kleiner Teile	1135	14.15	Versorgung des geburtstraumatischen Zervixrisses
	<i>Birgit Seelbach-Göbel</i>			<i>Axel Feige</i>
14.6	Regelwidrigkeiten des Geburtsmechanismus: Beckenendlage	1138	14.16	Versorgung des geburtstraumatischen Dammrisses
	<i>Birgit Seelbach-Göbel</i>			<i>Axel Feige</i>
14.7	Regelwidrigkeiten des Geburtsmechanismus: Quer- und Schräglage ..	1154	14.17	Versorgung der geburtstraumatischen Uterusruptur
	<i>Birgit Seelbach-Göbel</i>			<i>Axel Feige</i>
14.8	Geburt bei Mehrlingen	1157	14.18	Schädigung des Beckenbodens durch die vaginale Geburt
	<i>Franz Bahlmann</i>			<i>Katharina Jundt, Thomas Dimpfl</i>
14.9	Vaginal-operative Geburt: Vakuumextraktion	1164	14.19	Geburt und Harninkontinenz
	<i>Birgit Seelbach-Göbel</i>			<i>Thomas Dimpfl, Katharina Jundt</i>
14.10	Vaginal-operative Geburt: Forzepsextraktion	1173	14.20	Geburt und Stuhlinkontinenz
	<i>Birgit Seelbach-Göbel</i>			<i>Thomas Dimpfl, Katharina Jundt</i>
			14.21	Geburt und Deszensus
				<i>Thomas Dimpfl, Katharina Jundt</i>
15	Pathologie der Plazentarperiode	1216		
15.1	Postpartale Blutungen	1216	15.5	Inversio uteri
	<i>Dietmar Schlembach, Werner Rath</i>			<i>Wolfgang Henrich</i>
15.2	Uterusatonie	1237	15.6	Geburtshilfliches Hämatom
	<i>Dietmar Schlembach</i>			<i>Wolfgang Henrich</i>
15.3	Plazentaretention	1242	15.7	Geburtsmedizinische Koagulopathien .
	<i>Wolfgang Henrich</i>			<i>Wolfgang Henrich, Werner Rath</i>
15.4	Placenta accreta, increta und percreta .	1244		
	<i>Wolfgang Henrich</i>			

16	Pathologie des Wochenbetts	1263		
16.1	Subinvolutio uteri	1263	16.6	Harnverhalt
	<i>Stephan Schmidt</i>			<i>Dietmar Schlembach</i>
16.2	Fieber im Wochenbett	1264	16.7	Ovarialvenenthrombose
	<i>Dietmar Schlembach</i>			<i>Dietmar Schlembach</i>
16.3	Endomyometritis	1267	16.8	Infektionen, Wundheilungsstörungen
	<i>Dietmar Schlembach</i>			und Hämatome im Bereich der Episio-
16.4	Mastitis	1269		tomie
	<i>Dietmar Schlembach</i>			<i>Dietmar Schlembach</i>
16.5	Harnwegsinfekte (Pyelonephritis)	1272	16.9	Postpartale psychische Störungen
	<i>Dietmar Schlembach</i>			<i>Anke Rohde, Almut Dorn</i>
17	Physiologie und Pathologie des Neugeborenen	1289		
17.1	Grundlagen und Definitionen	1289	17.12	Obstruktion der oberen Atemwege
	<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>			des Neugeborenen
17.2	Physiologische und gestörte post-			<i>Christian P. Speer, Johannes Wirbelauer</i>
	natale Adaptation (einschließlich		17.13	Angeborene Herzfehler des
	Reanimation)	1290		Neugeborenen
	<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>			<i>Johannes Wirbelauer</i>
17.3	Untersuchung des Neugeborenen	1298	17.14	Persistierende pulmonale
	<i>Christian P. Speer, Johannes Wirbelauer</i>			Hypertension des Neugeborenen
17.4	Atemnotsyndrom des Frühgeborenen .	1305		<i>Johannes Wirbelauer</i>
	<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>		17.15	Neonatale Sepsis
17.5	Hirnblutungen des Frühgeborenen	1308		<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>
	<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>		17.16	Neonatale Anämie
17.6	Periventrikuläre Leukomalazie des			<i>Christian P. Speer, Johannes Wirbelauer</i>
	Frühgeborenen	1311	17.17	Polyzythämie und Hyperviskositäts-
	<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>			syndrom des Neugeborenen
17.7	Retinopathia praematurorum des			<i>Christian P. Speer, Johannes Wirbelauer</i>
	Frühgeborenen	1312	17.18	Hyperbilirubinämie des Neugeborenen
	<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>			<i>Christian P. Speer, Johannes Wirbelauer</i>
17.8	Nekrotisierende Enterokolitis des		17.19	Nabelschnurazidose und Asphyxie des
	Frühgeborenen	1314		Neugeborenen
	<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>			<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>
17.9	Mekoniumaspiration des		17.20	Geburtstraumatische Schädigung des
	Neugeborenen	1316		zentralen und peripheren Nerven-
	<i>Christian P. Speer, Johannes Wirbelauer</i>			systems des Neugeborenen
17.10	Zwerchfellhernie des Neugeborenen ..	1318		<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>
	<i>Christian P. Speer, Johannes Wirbelauer</i>		17.21	Metabolische Störungen und
17.11	Transitorische Tachypnoe (Wet Lung)			Erkrankungen des Neugeborenen
	des Neugeborenen	1319		<i>Johannes Wirbelauer, Christian P. Speer</i>
	<i>Christian P. Speer, Johannes Wirbelauer</i>			

18	Mütterliche und perinatale Mortalität	1350
18.1	Mortalität	1350
	<i>Björn Misselwitz</i>	
18.2	Zentralisierung und Regionalisierung in der Geburtshilfe	1356
	<i>Stephan Schmidt</i>	

V Anhang

19	Zusammenarbeit zwischen Hebamme und Geburtshelfer	1362
19.1	Kooperation zwischen Hebammen und Geburtshelfern	1362
	<i>Christiane Schwarz</i>	
20	Arzt- und Krankenhaushaftung	1366
20.1	Behandlungsvertrag und Arzthaftung .	1366
	<i>Johannes Wertenbruch, Stephan Schmidt</i>	
20.2	Gutachtenerstellung	1368
	<i>Stephan Schmidt, Johannes Wertenbruch</i>	
	Abkürzungen	1371
	Sachverzeichnis	1374

Anschriften

Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner **Rath**
Medizinische Fakultät Schleswig-Holstein
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Christian-Albrechts-Platz 4
24118 Kiel

Prof. Dr. med. Ulrich **Gembruch**
Universitätsklinikum Bonn
Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn

Prof. Dr. med. Stephan **Schmidt**
Schloßstr. 1
53115 Bonn

Mitarbeiter*innen

Prof. Dr. med. Harald **Abele**
Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Frauenklinik
Department für Frauengesundheit
Calwerstr. 7
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Michael **Abou-Dakn**
St. Joseph Krankenhaus
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Wüsthoffstr. 15
12101 Berlin

Prof. Dr. med. Franz **Bahlmann**
Bürgerhospital Frankfurt
Frauenklinik
Nibelungenallee 37–41
60318 Frankfurt

Prof. Dr. med. Christian **Bamberg**
UKE Hamburg
Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Martinistr. 52
20251 Hamburg

PD Dr. med. Marc **Baumann**
Inselspital Bern
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Friedbühlstrasse 19
3010 Bern
Schweiz

PD Dr. med. Michael **Becker**
Plastische Chirurgie im Pauwelschhaus
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Boxgraben 56–58
52064 Aachen

Prof. Dr. med. Christoph **Berg**
Universitätsklinikum Köln
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Kerpener Str. 34
50931 Köln

Prof. Dr. med. Richard **Berger**
Marienhaus Klinikum St. Elisabeth
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Friedrich-Ebert-Str. 59
56564 Neuwied

Prof. Dr. med. Michael **Bohlmann**, MaHM
St. Elisabethen-Krankenhaus gGmbH
Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe
Feldbergstr. 15
79539 Lörrach

PD Dr. med. Thorsten **Braun**
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Geburtsmedizin
Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. Christoph **Brezinka**
Medizinische Universität Innsbruck
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Österreich

Prof. Dr. med. Thomas **Dimpfl**
Klinikum Kassel GmbH
Frauenklinik
Mönchebergstr. 41–43
34125 Kassel

Dr. phil. Almut **Dorn**
Gynäkologische Psychosomatik
Am Klingenberg 2
22587 Hamburg

Dr. med. Valenka **Dorsch**
Klinik Nette-Gut für Forensische Psychiatrie
Am Nette-Gut 2
56575 Weißenthurm

Prof. Dr. med. Michael **Dreher**
 Universitätsklinikum Aachen, AöR
 Medizinische Klinik V - Klinik für Pneumologie
 und Internistische Intensivmedizin
 Pauwelsstr. 30
 52074 Aachen

Prof. Dr. med. Jan-Hendrik **Egberts**
 Israelitisches Krankenhaus Hamburg
 Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Hamburg
 Viszeral-Medizinisches Zentrum
 Orchideenstieg 14
 22297 Hamburg

Annina **Etter**, Hebamme B.Sc.
 Inselspital Bern
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Friedbühlstrasse 19
 3010 Bern
 Schweiz

Prof. Dr. Dr. med. Axel **Feige**
 Passauer Str. 7
 90480 Nürnberg

Prof. Dr. med. Raimund **Forst**
 FAU Erlangen-Nürnberg
 Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie
 Universitätsstr. 22
 91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Karin **Frank-Raue**
 Fachärztliche Gemeinschaftspraxis
 Endokrinologie, Diabetologie und Nuklearmedizin
 Brückenstr. 21
 69120 Heidelberg

Prof. Dr. Ulrike **Friebe-Hoffmann**
 Universitätsklinikum Ulm
 Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Prittwitzstr. 43
 89075 Ulm

Prof. Dr. Dr. med. Dagmar **Führer**
 Universitätsklinikum Essen, AöR
 Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und
 Stoffwechselerkrankungen
 Hufelandstr. 55
 45122 Essen

Prof. Dr. med. Annegret **Geipel**
 Universitätsklinikum Bonn
 Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin
 Venusberg-Campus 1
 53127 Bonn

Prof. Dr. med. Verena **Geissbühler**
 St. Claraspital AG
 Gynäkologie
 Kleinriehenstrasse 30
 4058 Basel
 Schweiz

Prof. Dr. med. Ulrich **Gembruch**
 Universitätsklinikum Bonn
 Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin
 Venusberg-Campus 1
 53127 Bonn

Prof. Dr. med. Jan-Thorsten **Gräsner**
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
 Institut für Rettungs- und Notfallmedizin
 Arnold-Heller-Str. 3
 24105 Kiel

PD Dr. med. Tanja **Groten**
 Universitätsklinikum Jena
 Klinik für Geburtsmedizin
 Am Klinikum 1
 07747 Jena

Dr. med. Alexander **Hendricks**
 Universitätsmedizin Rostock
 Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und
 Transplantationschirurgie
 Schillingallee 35
 18057 Rostock

Prof. Dr. med. Wolfgang **Henrich**
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Klinik für Geburtsmedizin
 Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte
 Augustenburger Platz 1
 13353 Berlin

Prof. Dr. med. Irene **Hoesli**
 USB Universitätsspital Basel
 Frauenklinik
 Spitalstrasse 21
 4031 Basel
 Schweiz

PD Dr. med. Janine **Hoffmann**
 Helios Klinik Schkeuditz
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
 Leipziger Str. 45
 04435 Schkeuditz

Anschriften

Prof. Dr. med. Markus **Hoopmann**
Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Frauenklinik
Department für Frauengesundheit
Calwerstr. 7
72076 Tübingen

Prof. Dr. Berthold **Huppertz**
Medizinische Universität Graz
Lehrstuhl für Zellbiologie, Histologie und Embryologie
Gottfried Schatz Forschungszentrum
Neue Stiftingtalstraße 6/II
8010 Graz
Österreich

Dr. med. Peter **Jakubowski**
Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Frauenklinik
Department für Frauengesundheit
Calwerstr. 7
72076 Tübingen

PD Dr. med. Katharina **Jundt**
Frauenarztpraxis am Pasinger Bahnhof
August-Exter-Str. 4
81245 München

Prof. Dr. med. Karl Oliver **Kagan**
Universitätsklinikum Tübingen
Universitäts-Frauenklinik
Department für Frauengesundheit
Calwerstr. 7
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Franz **Kainer**
DIAKONEO Klinik Hallerwiese
Geburtshilfe und Pränatalmedizin
St.-Johannis-Mühlgasse 19
90419 Nürnberg

PD Dr. med. Bernd **Kallmünzer**
Universitätsklinikum Erlangen
Neurologie
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Sven **Kehl**
Universitätsklinikum Erlangen
Frauenklinik
Universitätsstr. 21–23
91054 Erlangen

Dr. med. Helmut **Kleinwechter**
c/o diabetologikum Kiel
Diabetes-Schwerpunktpraxis und Schulungszentrum
Alter Markt 11
24103 Kiel

Prof. Dr. med. Dietrich **Klingmüller**
Universitätsklinikum Bonn
Med. Klinik I – Endokrinologie/Diabetologie
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn

Dr. med. Nicolai **Kohlschmidt**
MVZ Institut für Klinische Genetik
und Tumorgenetik Bonn GmbH
Maximilianstr. 28D
53111 Bonn

Prof. Dr. med. Frank **Lammert**
Vorstand Krankenversorgung
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Dr. med. Johanna **Lang**
Schwörhausgasse 10
89073 Ulm

PD Dr. med. Franz **Lassner**
Plastische Chirurgie im Pauwelschhaus
Boxgraben 56–58
52064 Aachen

Prof. Dr. med. Brigitte **Leeners**
Universitätsspital Zürich
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Schweiz

Dr. med. Kosmas **Macha**
Universitätsklinikum Erlangen
Neurologische Klinik
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Peter **Mallmann**
Universitätsklinikum Köln
Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Kerpener Str. 34
50931 Köln

PD Dr. med. Burkhard **Manfras**, MBA
Medicover Ulm MVZ
Münsterplatz 6
89073 Ulm

PD Dr. med. Holger **Maul**
Asklepios Klinik Barmbek
Geburtshilfe und Pränatalmedizin
Rübenkamp 220
22307 Hamburg

Prof. Dr. med. Waltraut M. **Merz**, MSc
 Universitätsklinikum Bonn
 Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin
 Venusberg-Campus 1
 53127 Bonn

Dr. med. Björn **Misselwitz**, MPH
 Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen
 Frankfurter Str. 10–14
 65760 Eschborn

Prof. Dr. med. Markus **Mohaupt**
 Medizinische Klinik LHG
 Campus Engeried/Lindenhof
 Riedweg 3
 3001 Bern
 Schweiz

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Ioannis **Mylonas**
 Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Medikamentöse Tumorthherapie – Infektiologie
 Data Solution #521671
 Glogauer Str. 5
 10999 Berlin

Dr. med. Henning **Ohnesorge**
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
 Campus Kiel
 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
 Arnold-Heller-Str. 3
 24105 Kiel

Dr. med. Wolfgang E. **Paulus**
 Universitätsklinikum Ulm
 Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Prittwitzstr. 43
 89075 Ulm

Dr. med. Jan **Pauluschke-Fröhlich**
 Universitätsklinikum Tübingen
 Universitäts-Frauenklinik
 Department für Frauengesundheit
 Calwerstr. 7
 72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner **Rath**
 Medizinische Fakultät Schleswig-Holstein
 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
 Christian-Albrechts-Platz 4
 24118 Kiel

Prof. Dr. med. Helga **Rehder**
 Medizinische Universität Wien
 Institut für Medizinische Genetik
 Währinger Straße 10
 1090 Wien
 Österreich

Prof. Dr. med. Toralf **Reimer**
 Klinikum Südstadt Rostock
 Universitätsfrauenklinik und Poliklinik
 Südring 81
 18059 Rostock

Prof. Dr. med. Anke **Rohde**
 Universitätsklinikum Bonn
 Gynäkologische Psychosomatik
 Venusberg-Campus 1
 53127 Bonn

Dr. med. Ansgar **Römer**
 Gesundheitszentrum LUSANUM
 Integrative Chinesische Medizin
 Yorckstr. 1
 67061 Ludwigshafen

Prof. Dr. med. Ute **Schäfer-Graf**
 St. Joseph Krankenhaus
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
 Berliner Diabeteszentrum für Schwangere
 Wüsthoffstr. 15
 12101 Berlin

Prof. Dr. med. Ralf L. **Schild**, MA FRCOG
 DIAKOVERE Krankenhaus gGmbH
 Henriettenstift
 Perinatalzentrum Hannover
 Schwemannstraße 17–31
 30559 Hannover

PD Dr. med. Dietmar **Schlembach**
 Vivantes Klinikum Neukölln
 Klinik für Geburtsmedizin
 Rudower Str. 48
 12351 Berlin

Prof. Dr. med. Markus **Schmidt**
 Sana Kliniken Duisburg GmbH
 Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 Zu den Rehwiesen 9–11
 47055 Duisburg

Prof. Dr. med. Stephan **Schmidt**
 Schloßstr. 1
 53115 Bonn

Dr. med. Ute **Scholz**
 Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
 MVZ Labor Leipzig
 Strümpellstr. 40
 04289 Leipzig

Dr. med. Katharina **Schoner**
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
 Philipps-Universität Marburg
 Institut für Pathologie – Bereich Fetalpathologie
 Baldingerstr.
 35043 Marburg

Anschriften

Prof. Dr. Christiane **Schwarz**
Universität zu Lübeck
Institut für Gesundheitswissenschaften
Fachbereich Hebammenwissenschaft
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

Prof. Dr. med. Birgit **Seelbach-Göbel**
Barmherzige Brüder Klinik St. Hedwig
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Steinmetzstr. 1–3
93049 Regensburg

Dr. med. Judith **Smith**
Universitätsklinikum Aachen, AöR
Medizinische Klinik V – Klinik für Pneumologie
und Internistische Intensivmedizin
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Prof. Dr. med. Christian P. **Speer**
Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Holger **Stegan**
Universitätsklinikum Leipzig
Abteilung für Geburtsmedizin
Liebigstr. 20a
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Alexander **Strauss**
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Christian-Albrechts-Platz 4
24118 Kiel

PD Dr. med. Brigitte **Strizek**
Universitätsklinikum Bonn
Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn

Prof. Dr. med. Daniel **Surbek**
Inselspital Bern
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Friedbühlstrasse 19
3010 Bern
Schweiz

Dr. med. Kristin **Technau-Hafsi**
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Hauptstr. 7
79104 Freiburg im Breisgau

Prof. Dr. med. Boris **Tutschek**
Pränatal Zürich
Glabachstrasse 95
8044 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. med. Katrin **van der Ven**
Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin Bonn
Godesberger Allee 64
53127 Bonn

Dr. med. Grit **Vetter**
USB Universitätsspital Basel
Frauenklinik
Spitalstrasse 21
4031 Basel
Schweiz

Prof. Dr. med. Georg-Friedrich **von Tempelhoff**, FCATH
St. Vinzenz-Krankenhaus
Gynäkologie und Geburtshilfe
Am Frankfurter Tor 25
63450 Hanau

Dr. Anna Margareta **Wagner**
Frauenarztpraxis
Spalenvorstadt 3
4051 Basel
Schweiz

Prof. Dr. Johannes **Wertenbruch**
Philipps-Universität Marburg
Rechtswissenschaften
Universitätsstr. 6
35037 Marburg

Dr. med. Friederike **Weschenfelder**
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Geburtsmedizin
Am Klinikum 1
07747 Jena

Prof. Dr. med. Johannes **Wirbelauer**
Universitätsklinikum Würzburg
Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Achim **Wöckel**
Universitätsklinikum Würzburg
Frauenklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 4
97080 Würzburg

Dr. med. Benjamin **Wolf**
Universitätsklinikum Leipzig
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
Liebigstr. 20a
04103 Leipzig

Teil I

Schwangerenvorsorge und pränatale Diagnostik

1	Physiologie der Schwangerschaft	24
2	Pränatale Diagnostik und Therapie	68
3	Schwangerschaftsabbruch	186
4	Schwangerenvorsorge	194
5	Überwachung der Schwangerschaft	223



1 Physiologie der Schwangerschaft

1.1 Implantation, Embryogenese und Embryologie

Markus Schmidt

1.1.1 Gametogenese

Die Gametogenese beschreibt die Bildung und Reifung spezieller generativer Zellen. Die Entstehung befruchtungsfähiger Gameten durch die Spermatogenese oder die Oogenese stellt die Grundvoraussetzung der menschlichen Reproduktion dar. Die männlichen und weiblichen Keimzellen durchlaufen bei der Vorbereitung auf die Befruchtung die Reifeteilungen (Meiose) und die zelluläre Differenzierung. Um die Zahlen der Chromosomen nach der geschlechtlichen Fortpflanzung konstant zu halten, dürfen die Keimzellen nur einen einfachen (haploiden) Chromosomensatz haben, im Gegensatz zu den somatischen Zellen, die einen doppelten (diploiden) Chromosomensatz aufweisen. Dieser euploid-diploide Chromosomensatz somatischer Zellen besteht aus 22 homologen Autosomen sowie 2 Gonosomen, die die Geschlechtsdifferenzierung bedingen. Durch die 1. und 2. meiotische Teilung wird der ursprünglich auch diploide Chromosomensatz der Gameten auf einen haploiden Gametensatz reduziert. Damit wird eine konstante Chromosomenzahl über Generationen erhalten. Die 1. meiotische Teilung stellt die eigentliche Reduktionsteilung dar. Durch sie wird die Zahl der Chromosomen innerhalb eines Zellkerns vom di-

ploiden auf einen haploiden Satz reduziert. Die 2. meiotische Teilung verläuft ähnlich wie eine normale Mitose, jedoch mit dem Unterschied, dass der Chromosomensatz der in die 2. Reifeteilung eintretenden Zelle bereits vor Beginn der Teilung haploid ist.

Die zeitliche Abfolge der Meioseteilungen im männlichen und weiblichen Organismus ist höchst unterschiedlich: Bei der Spermatogenese laufen die Meioseteilungen in den Keimdrüsen innerhalb etwa eines Monats ab. Diese Reifungsprozesse beginnen mit der Pubertät und können bis in das hohe Alter andauern. Beim weiblichen Geschlecht hingegen wird die 1. meiotische Teilung bereits im Sekundärfollikel eingeleitet. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Neuproduktion von primären Spermatozyten beim Mann werden bei der Frau postnatal keine primären Oozyten mehr gebildet. Von den bei der Geburt vorhandenen ca. 2 Millionen primären Oozyten gehen im Verlauf der Kindheit viele zugrunde. Lediglich ca. 400 werden zu sekundären Oozyten, die die 1. meiotische Teilung einige Stunden vor der Ovulation abschließen. Die 2. meiotische Teilung wird erst nach Eindringen eines Spermiums beendet. Bei der Spermatogenese entstehen aus einer männlichen Keimzelle 4 Spermatozoen, die sich alle zu Spermien entwickeln. Im Gegensatz dazu wird bei der Frau nur jeweils eine der 4 Tochterzellen zur sprungreifen Eizelle, während die übrigen 3 Tochterzellen als Polkörperchen praktisch aus dem Entwicklungsprozess eliminiert werden (► Abb. 1.1).

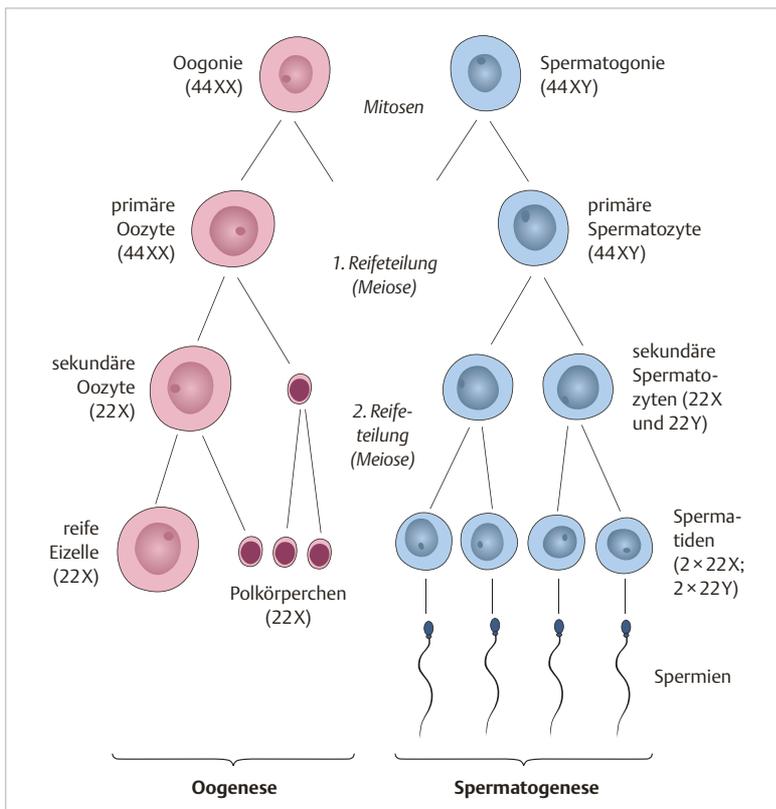


Abb. 1.1 Bildung von Eizelle und Spermien. Die weibliche Keimzelle (primäre Oozyte) bildet nur eine reife Zelle, die reife Eizelle. Die männliche Keimzelle (primärer Spermatozyt) bildet 4 Spermatoziden, die sich alle zu Spermien entwickeln. (Quelle: Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al. 1.2 Entwicklungsgeschichte des Menschen: Überblick, Befruchtung und früheste Entwicklungsstadien. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al., Hrsg. Prometheus LernAtlas - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018)

Merke

Die lange Dauer der 1. Reifeteilung wird als eine der Ursachen für die Zunahme von Meiosefehlern mit zunehmendem mütterlichem Alter angesehen.

Normalerweise trennen sich die beiden Glieder eines homologen Chromosomenpaars bei der 1. Reifeteilung, so-

dass jede Tochterzelle die Hälfte eines jeden Paares erhält. Bleibt jedoch die Trennung der Schwesterchromatiden aus (Nondisjunction), so haben einige Keimzellen 24 Chromosomen, andere nur 22. Wenn bei der Befruchtung ein Gamet mit 23 Chromosomen mit einem Gameten verschmilzt, der 24 oder 22 Chromosomen besitzt, so entsteht eine Zygote mit 47 (Trisomie) oder 45 Chromosomen (Monosomie; ► Abb. 1.2). Monosomien sind die häufigste Ursache für Spontanaborte. Sie sind typischerweise nicht mit dem Leben vereinbar, mit Ausnahme des Tur-

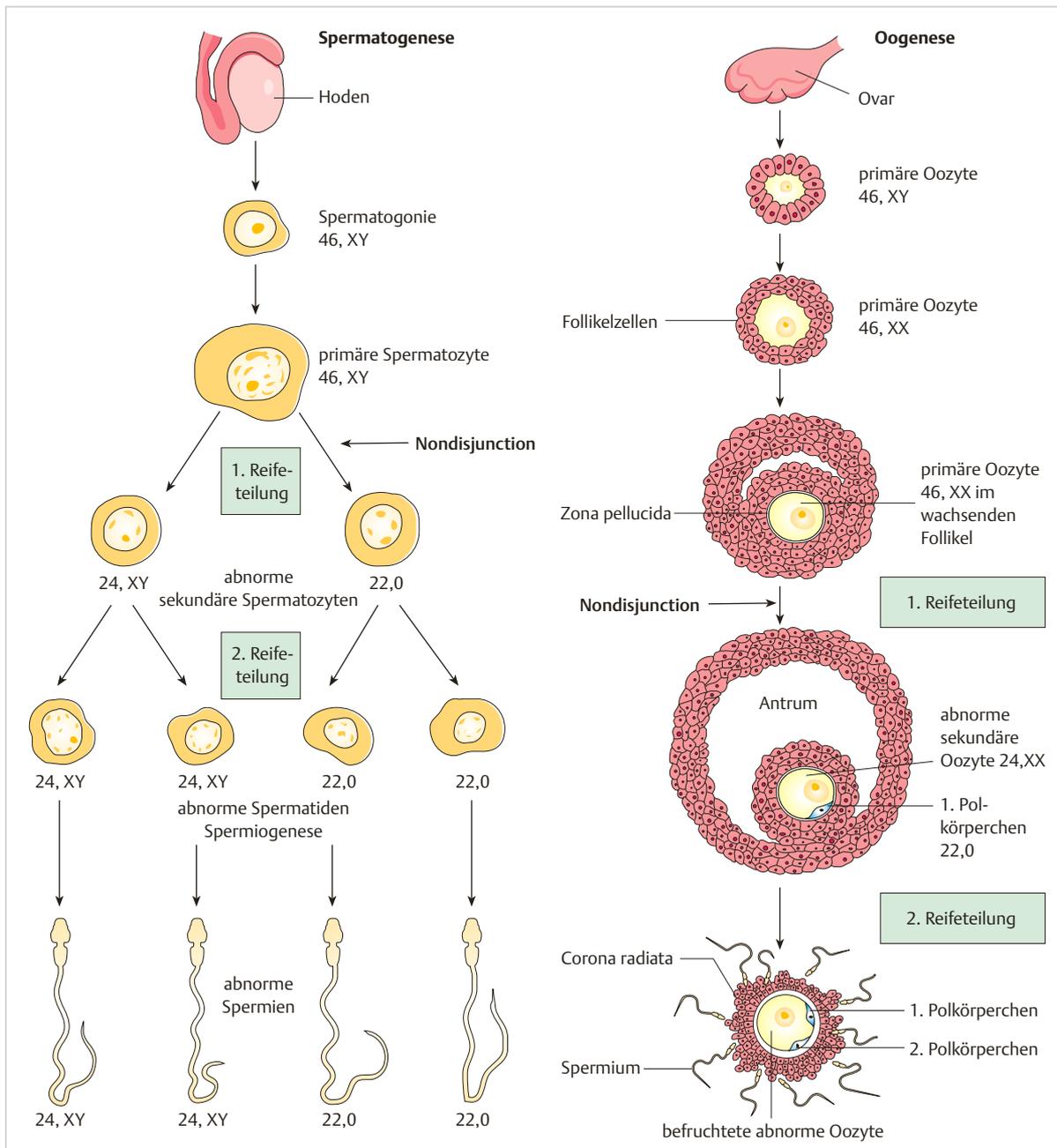


Abb. 1.2 Abnorme Gametogenese. Eine sog. Nondisjunction führt zur Fehlverteilung der Chromosomen. Sie kann bei Autosomen oder bei den Geschlechtschromosomen, wie hier dargestellt, vorkommen. Tritt die Nondisjunction bei der 1. Reifeteilung auf, so resultieren eine sekundäre Spermatozyte bzw. eine sekundäre Oozyte mit 22 Autosomen und 2 Geschlechtschromosomen (X- und Y-Chromosom bei der Spermatozyte bzw. X-X-Chromosom bei der Oozyte) sowie eine sekundäre Spermatozyte bzw. sekundäre Oozyte mit 22 Autosomen und keinem Geschlechtschromosom. (Quelle: Schmidt M. Implantation, Embryogenese und Embryologie. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

ner-Syndroms, einer gonosomalen Monosomie mit dem Karyotyp 45,X0. Da das Turner-Syndrom typischerweise durch den Verlust des väterlichen X-Chromosoms verursacht wird, zeigt sich diesbezüglich keine Zunahme der Prävalenz in der Bevölkerung. Trisomien jedoch sind hauptsächlich maternalen Ursprungs und zeigen daher eine Zunahme der Prävalenz bei insgesamt steigendem maternalem Alter bei Schwangerschaftseintritt.

1.1.2 Von der Ovulation bis zur Implantation

Ovarialzyklus und Ovulation

Der weibliche Zyklus wird von der Achse Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Ovar gesteuert. In einem 28-tägigen Zyklus fördert das FSH in der 1. Zyklushälfte das Wachstum der Primordialfollikel, von denen typischerweise nur ein Follikel die volle Reife erreicht und zum sog. dominanten Follikel wird. Diese Phase wird vom Östradiol dominiert, das von den Follikeln gebildet wird. Das Endometrium proliferiert unter dem Östrogeneinfluss, sodass diese Phase auch als „Proliferationsphase“ bezeichnet wird. Die ansteigenden Östradiolspiegel im Verlauf der 1. Zyklushälfte induzieren dann einen plötzli-

chen Konzentrationsanstieg des LH, der bei einem 28-tägigen Zyklus etwa am 13. Tag erfolgt. Etwa 36 h nach diesem LH-Peak findet die Ovulation statt. Gleichzeitig bewirkt der LH-Gipfel die Wiederaufnahme der 1. meiotischen Teilung in der primären Oozyte und damit die Reifung zur sekundären Oozyte. Bei der Ovulation reißt die Follikelwand ein. Die Oozyte, die zu diesem Zeitpunkt die 1. Reifeteilung beendet hat und in die 2. Reifeteilung eintritt, wird zusammen mit der Follikelflüssigkeit herausgespült. Die Oozyte ist dabei umgeben von der Zona pellucida und Schichten aus Granulosazellen des Cumulus oophorus, die als „Corona radiata“ bezeichnet werden. Nach der Ovulation kollabieren die Wände des Follikels und unter dem Einfluss des LH bildet sich das Corpus luteum. Das im Corpus luteum gebildete Progesteron bedingt eine sekretorische Transformation des Endometriums. Diese 2. Hälfte der Zyklusphase wird daher auch als „Sekretionsphase“ bezeichnet (► Abb. 1.3).

Befruchtung

Die Oozyte wird nach der Ovulation vom Fimbrientrichter aufgenommen, der dicht am Ovar anliegt. Sie wird durch einen Flüssigkeitsstrom, der durch Kinozilienbewegung im ampullären Teil der Tube hervorgerufen wird, in Rich-

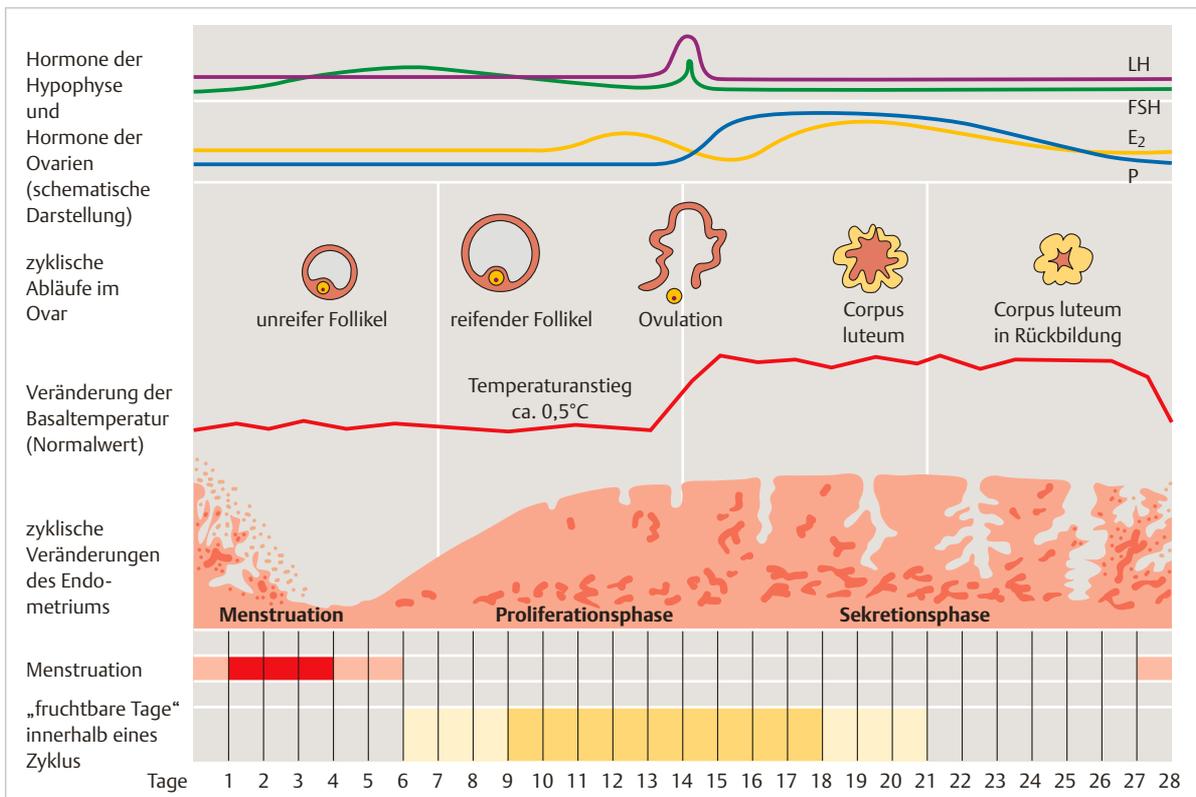


Abb. 1.3 Synopsis des menschlichen Menstruationszyklus. [1]

E₂ = Östradiol, FSH = follikelstimulierendes Hormon, LH = luteinisierendes Hormon, P = Progesteron

tung Uterus bewegt. In der Ampulle der Tube erfolgt dann ggf. die Befruchtung, mit der die Entwicklung eines Menschen beginnt. Durch Vereinigung einer männlichen Keimzelle, des Spermiums, sowie einer weiblichen Eizelle, einer Oozyte, entsteht die Zygote mit einem neuen reproduktions- und teilungsfähigen Genom durch Vereinigung des väterlichen und mütterlichen Erbmaterials.

Menschliche Eizellen werden normalerweise innerhalb von 12 h nach der Ovulation befruchtet, 24 h nach der Ovulation kommt es zur Degeneration. Spermien hingegen überleben 48–72 h im weiblichen Genitaltrakt. Um eine Eizelle befruchten zu können, durchlaufen die Spermien zunächst die Kapazitation. Diese umfasst einen ca. siebenstündigen Vorgang, bei dem ein sich auf den Spermien befindlicher Glykoproteinüberzug sowie im Ejakulat vorhandene Proteine entfernt werden. Nur kapazitierte Spermien können die Corona radiata durchdringen und

an der Zona pellucida die Akrosomreaktion auslösen. Dabei verschmilzt die Zellmembran des Spermiums in dessen Kopfbereich mit der Membran des Akrosoms, einem Bestandteil der Samenzelle. Die im Akrosom enthaltenen hydrolysierenden Enzyme werden damit freigesetzt und als direkte Folge davon wird die Zona pellucida an dieser Stelle lysiert. Nach Durchdringen der Corona radiata sowie der Zona pellucida kommt es zur Verschmelzung der Zellmembran des Spermiums und der Eizelle und das Spermium dringt in das Zytoplasma der Eizelle ein (► Abb. 1.4). Durch Berührung von Eizelle und Spermium wird die kortikale Reaktion induziert, bei der kortikale Granula ihren Inhalt in den perivitellinen Spalt abgeben und dadurch eine Strukturänderung der Zona pellucida hervorrufen (Zonareaktion). Diese macht die Zona für weitere Spermien impermeabel (Polyspermieblock).

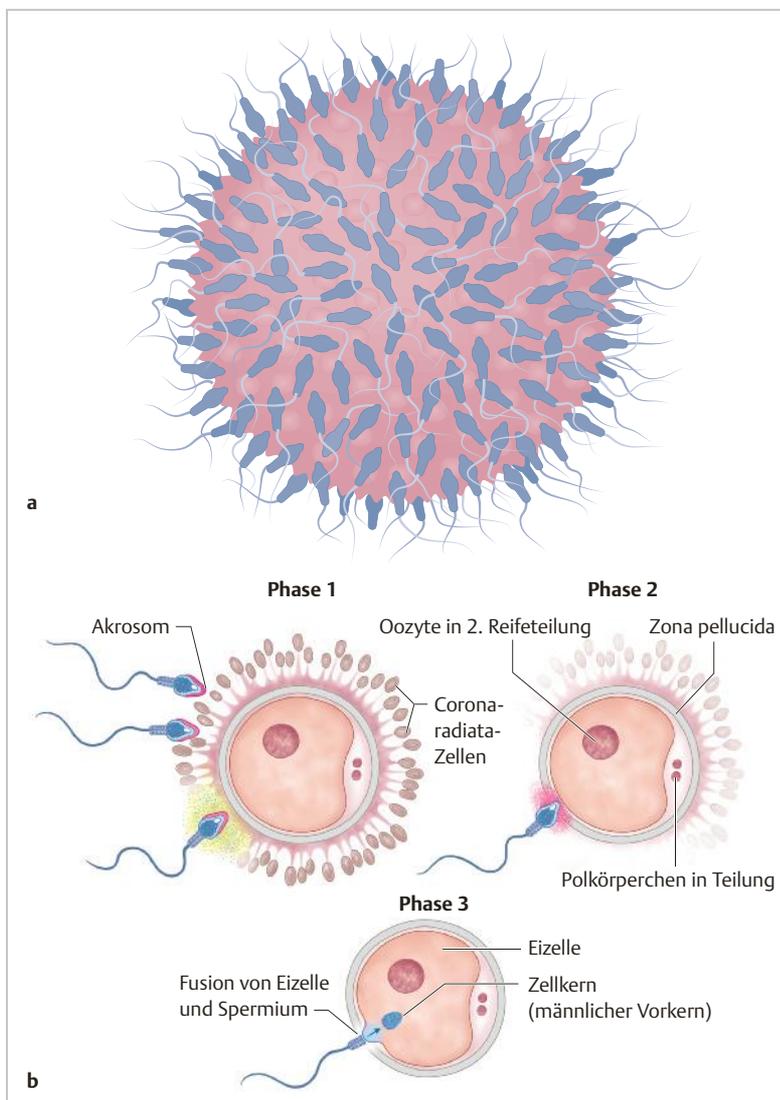


Abb. 1.4 Befruchtung.

- a** Spermien auf der Zona pellucida nach der Zona-pellucida-Reaktion. Die Corona-radiata-Zellen haben sich bereits abgelöst.
- b** Drei Phasen der Befruchtung: In der 1. Phase durchdringt das Spermatozoon die Corona radiata. In der 2. Phase dringt es unter Auflösung des Akrosoms in die Zona pellucida ein. In der 3. Phase vereinigen sich die Zellmembranen beider Gameten miteinander. Links ein Spermium mit dem kappenartig über den Zellkern gestülpten Akrosom. (Quelle: Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie, Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Illustrationen von Voll M und Wesker K. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2022)

Merke

Aufgrund des Polyspermieblocks gelangt normalerweise nur ein Spermium zur Befruchtung in die Oozyte. Gelangen dennoch 2 Spermien in die Oozyte, so resultiert eine Zygote mit einem zusätzlichen Chromosomensatz (Triploidie).

Ein triploider Chromosomensatz hat seine Ursache daher in einer Fertilisation durch 2 haploide Spermien oder aber in der Fertilisation mit einem diploiden Spermium. Eine Triploidie ist damit typischerweise androgenen Ursprungs und es zeigt sich dementsprechend keine Abhängigkeit vom maternalen Alter. Triploide Embryonen sterben meist einige Wochen nach der Konzeption. Auffällig sind eine bereits im 1. Trimenon vorliegende Wachstumsretardierung sowie multiple Fehlbildungen der inneren Organe. Die wenigen Feten, die bis zum letzten Trimenon überleben, versterben in der Regel kurz vor oder nach der Geburt. Aufgrund erhöhter hCG-Werte zeigt sich häufig eine maternale Präeklampsiesymptomatik.

Die nach der Ovulation begonnene Reifeteilung wird mit der Befruchtung beendet und es kommt zum Ausstoßen des 2. Vorkerns. Es bildet sich der weibliche Vorkern, der mit dem männlichen Vorkern verschmilzt. Dieser hat sich aus dem Kopf des Spermiums gebildet, nachdem der Schwanz und der Halsabschnitt degeneriert sind. Dieser auch als „Syngamie“ bezeichnete Schritt schließt den Befruchtungsvorgang ab. Die Chromosomen werden ihrer normalen Paarung entsprechend ausgerichtet. Wie bei einer regulären Mitose sitzen auf der Teilungsspindel 46 Chromosomen. Durch den Befruchtungsvorgang ist erneut ein diploider Chromosomensatz hergestellt worden. Die Schwesterchromatiden wandern an die Zellpole und

leiten die 1. Reifeteilung ein, aus der das 2-Zellen-Stadium hervorgeht.

Darüber hinaus kommt es zur Determination des genetischen Geschlechts des neuen Organismus. Dieses ist durch die Chromosomenausstattung des eindringenden Spermiums festgelegt: Die Befruchtung durch ein X-Chromosom-tragendes Spermium führt zu einem weiblichen Geschlecht (XX), die Befruchtung mit einem ein Y-Chromosom tragenden Spermium zu einem männlichen Geschlecht (XY).

Furchungsteilungen und Implantation

Durch weitere mitotische Teilungen, die auf der Wanderung der Zygote durch den Eileiter in den Uterus ablaufen, steigt die Zellzahl schnell an. Das 2-Zellen-Stadium ist ca. 30 h nach der Befruchtung erreicht, das 4-Zellen-Stadium nach 40 h. Die entstehenden embryonalen Zellen (Blastomeren) werden mit jeder Furchungsteilung kleiner, die Blastomere sind noch von der Zona pellucida umgeben. Etwa 3 Tage nach der Befruchtung erreicht die Zygote das 16-Zellen-Stadium und wird nun als „Morula“ bezeichnet. Die Morula erreicht etwa am 4. Tag nach der Befruchtung den Uterus. Das Endometrium befindet sich zu diesem Zeitpunkt in der frühen Sekretionsphase (► Abb. 1.5).

Zwischen der inneren und der äußeren Schicht der Morula entwickelt sich ein exzentrischer flüssigkeitsgefüllter Raum, die Blastozystenhöhle. Die innenliegenden Blastomeren entwickeln sich zum Embryoblasten, aus dem der eigentliche Embryo entsteht. Die äußeren epithelialen Zellen bilden den Trophoblasten, aus dem sich die Eihäute sowie die Plazenta entwickeln. Die Zona pellucida degeneriert zu diesem Zeitpunkt. Spätestens nach der morphologischen Trennung von Embryoblast und Trophoblast verlieren die Zellen ihre Totipotenz. Die Tropho-

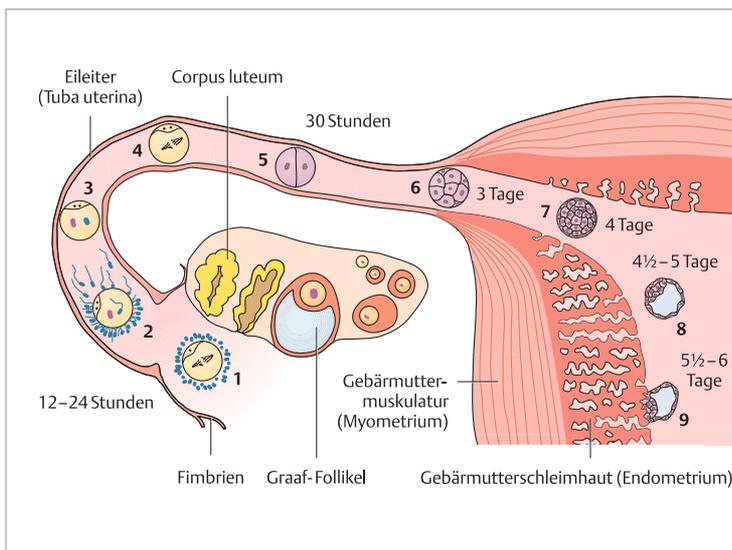


Abb. 1.5 Tubenwanderung in der 1. Woche.

- 1 = Oozyte direkt nach der Ovulation
 - 2 = Befruchtung ca. 12–24 h nach der Ovulation
 - 3 = Stadium mit männlichem und weiblichem Vorkern
 - 4 = Teilungsspindel der 1. Furchungsteilung
 - 5 = 2-Zellen-Stadium (ca. 30 h alt)
 - 6 = Morula mit 12–16 Blastomeren (etwa 3 Tage alt)
 - 7 = älteres Morulastadium beim Eintritt in das Uteruslumen (ca. 4 Tage alt)
 - 8 = junge Blastozyste (ca. 4,5 Tage alt)
 - 9 = frühes Stadium der Implantation (etwa 6 Tage alte Blastozyste)
- DNA = Desoxyribonukleinsäure
(Quelle: Schünke M, Schünke G. Implantation und Furchung. In: Schünke M, Faller A, Hrsg. Der Körper des Menschen. 18., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020)

blastzellen sind hoch differenziert und auf die Bildung von Zytotrophoblast und Synzytiotrophoblast beschränkt. Die Zellen des Embryoblasten sind zu diesem Zeitpunkt noch pluripotent, d.h., sie können alle Zellformen des embryonalen und adulten Körpers einschließlich der Keimzellen hervorbringen. Der Embryoblast differenziert sich zur zweischichtigen Keimscheibe, dem Epiblasten und Hypoblasten.

Die Entwicklung der Plazenta beginnt am 6.–7. Tag post conceptionem mit der Anheftung der Blastozyste an das Uterusepithel. Die Trophoblastzellen differenzieren sich in den außenliegenden Synzytiotrophoblasten, eine sich rasch vergrößernde, vielkernige Zellschicht ohne Zellgrenzen, und den innenliegenden Zytotrophoblasten, eine Schicht mononukleärer Zellen mit starker mitotischer Aktivität. Bereits zu diesem Zeitpunkt entsteht ein einfacher uteroplazentarer Kreislauf, indem im Synzytiotrophoblasten Lakunen auftreten, in die mütterliches Blut aus arrodieren mütterlichen Gefäßen einströmt.

Merke

Diese Phase der Anheftung der Blastozyste sowie die initiale Implantation stellen eine besonders kritische Phase der frühen Entwicklung dar.

Schätzungen gehen von bis zu 60% Verlust implantationsfähiger Keime aus. Der Vorgang der Trophoblastinvasion erstreckt sich bis zur 18. SSW. Durch eine unzureichende Invasion des Trophoblasten wird bereits in der frühen Schwangerschaft der Grundstock für das Auftreten einer Präeklampsie und/oder einer Wachstumsretardierung im späteren Schwangerschaftsverlauf gelegt.

Bereits in dieser Phase der frühen Implantation gelangt zellfreie DNA plazentaren Ursprungs in die maternale Zirkulation. Diese zellfreie fetale DNA im mütterlichen Blut bildet die Grundlage der nicht invasiven pränatalen Diagnostik. Durch die Anreicherung dieser DNA-Bruchstücke mit Hochdurchsatz-Sequenziergeräten (Next Generation Sequencing), die Amplifizierung und Sequenzierung und die anschließende chromosomale Zuordnung können über 99% aller Trisomien 21 detektiert werden, bei einer Falsch-positiv-Rate von ca. 0,05%. Die Diagnostik im 1. Trimenon erlebt durch die Einführung der nicht invasiven pränatalen Diagnostik derzeit eine revolutionäre Veränderung.

Durch Änderung des Embryonenschutzgesetzes und Erlassung des Gesetzes zur Präimplantationsdiagnostik im Jahr 2011 wurde die genetische Untersuchung der pluripotenten Zellen eines Embryos in Vitro vor seinem intrauterinen Transfer trotz eines grundsätzlichen Verbots in Ausnahmefällen und innerhalb enger Grenzen für nicht rechtswidrig erklärt. Eine modifizierte Verordnung für die rechtmäßige Durchführung einer Präimplantationsdiagnostik ist schließlich am 01.02.2014 in Kraft getreten. In den einzelnen Bundesländern existieren unter-

schiedliche Vorgehensweisen. Fälle von Präimplantationsdiagnostik müssen von einer Ethikkommission geprüft werden und eine Präimplantationsdiagnostik darf nur an Zentren erfolgen, die die Zulassung zur Präimplantationsdiagnostik erhalten haben. Das Prinzip der Präimplantationsdiagnostik besteht in der genetischen Diagnostik von Embryonen, die durch eine In-Vitro-Fertilisation entstanden sind. Dazu werden vor einem Embryotransfer 1 oder 2 Zellen am 3. Tag entnommen (Embryobiopsie). Alternativ kann am 5. Tag eine Blastozystenbiopsie vorgenommen werden, d.h. eine Entnahme mehrerer Zellen aus dem nun entstandenen Trophoblasten. Anschließend erfolgt die genetische Diagnostik auf eine spezifische schwerwiegende Erberkrankung, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Tot- oder Fehlgeburt führen wird.

Mit der beginnenden Implantation erfolgt die Bildung von hCG im Trophoblasten. hCG stimuliert das Corpus luteum im Ovar, das sich zum Corpus luteum graviditatis umwandelt. Die dadurch induzierte anhaltende Progesteronbildung bewirkt ein Ausbleiben der Menstruation. Im Laufe des 1. Trimenons verebt die Progesteronbildung im Schwangerschaftsgelbkörper und die Plazenta übernimmt zunehmend die alleinige Synthese dieses Hormons.

1.1.3 Organogenese

Schon im Stadium der Anheftung und der initialen Implantation war eine zweischichtige Keimscheibe vorhanden. Es beginnt nun in der 3. Woche die Formentwicklung des embryonalen Körpers: die Ausbildung des Primitivstreifens, der Primitivrinne und des Primitivknotens. Ausgehend vom Primitivstreifen entstehen im Gastrulationsprozess die 3 Keimblätter Mesoderm, Endoderm und Ektoderm:

- **Ektoderm:** Aus dem Ektoderm, dem äußeren Keimblatt, entstehen die Organe, die den Kontakt zur Außenwelt aufrechterhalten: das Zentralnervensystem, das periphere Nervensystem, die sensorischen Epithelien des Ohres, der Nase und des Auges, die Epidermis mit den Haaranlagen, die Hypophyse, die Milchdrüsen und Schweißdrüsen sowie der Zahnschmelz.
- **Mesoderm:** Das Mesoderm schiebt sich als mittleres Keimblatt zwischen Ektoderm und Endoderm. Aus paraaxialen Abschnürungen des Mesoderms entstehen die Somiten in kraniokaudaler Richtung. Es bilden sich daraus folgende Strukturen: Knochen, Skelettmuskulatur, Knorpel und Knochen des Achsenskeletts, Bindegewebe, die Auskleidung der Leibeshöhle, das Blut- und Lymphgefäßsystem sowie das Urogenitalsystem.
- **Endoderm:** Aus dem Endoderm, dem inneren Keimblatt, entsteht die epitheliale Auskleidung des Gastrointestinaltrakts, des Respirationstrakts sowie der Harnblase. Weiteres Derivat des Endoderms ist das Parenchym der Tonsillen, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, des Thymus, der Leber und des Pankreas.

Mit der Zuordnung aller Zellen zu einer zukünftigen körperlichen Gestalt setzt nun die eigentliche Organogenese ein.

Merke

Während dieser Zeit der Organentwicklung, die beim Menschen etwas 15–60 Tage nach der Befruchtung ausmacht, besteht eine besondere Sensibilität gegenüber toxischen Einflüssen. In diesem Zeitraum können durch toxische Einflüsse Fehlbildungen ausgelöst werden.

In der Präimplantationsphase vor Einnistung in den Uterus ist das Fehlbildungsrisiko gering. Eine mögliche Schädigung durch toxische Substanzen folgt einem Alles-oder-Nichts-Prinzip. Dieses besagt, dass die zu diesem Zeitpunkt noch pluripotenten Zellen geschädigte Zellen bis zu einem gewissen Ausmaß ersetzen und eine ungestörte Weiterentwicklung der Fruchtanlage ermöglichen können. Der toxische Schaden kann aber auch so groß sein, dass die Fruchtanlage abstirbt und mit der nächsten Menstruation abgeht.

Praxistipp

Viele Frauen haben zu diesem Zeitpunkt noch keinen Frauenarzt aufgesucht. Eine präkonzeptionelle Beratung ist im Gegensatz zur fest etablierten Schwangerschaftsvorsorge bislang nicht etabliert und wird daher auch selten in Anspruch genommen, insbesondere von den Frauen, die eigentlich den größten Beratungsbedarf hätten. Kernpunkt einer präkonzeptionellen Beratung ist auf der einen Seite die Betonung, dass die Schwangerschaft einen physiologischen Zustand darstellt. Auf der anderen Seite jedoch ist es auch Aufgabe des Arztes, in einer solchen Beratung evtl. bestehende oder auftretende Risikofaktoren zu erkennen und ggf. frühzeitig zu behandeln.

Zwischen der 4. und 8. Woche werden nun alle wesentlichen Organsysteme angelegt. Die Carnegie-Stadien 9–23 beschreiben wesentliche Kriterien für die Bestimmung des embryonalen Entwicklungsstadiums in dieser Zeit (► Tab. 1.1). Diese Einteilung ist benannt nach der weltweit größten, von dem Industriellen William Carnegie finanziell unterstützten Sammlung menschlicher Embryonen in Washington D.C. Zu Einzelheiten der Organogenese, die den Rahmen dieses Kapitels überschreiten würden, sei auf die Lehrbücher der Embryologie verwiesen.

Cave

In der 6.–8. SSW post conceptionem besitzen alle Embryonen einen Vorfall des Dünndarms, den sog. physiologischen Nabelbruch. Die Rückverlagerung findet in den Wochen 8–10 post conceptionem statt. Ein in diesem Zeitraum z. B. im Rahmen einer Ersttrimester-Screening-Untersuchung festgestellte persistierende Omphalozele kann nicht mehr als physiologisch betrachtet werden. Sie stellt eine Fehlbildung dar, die mit einem erhöhten Risiko einer fetalen Aneuploidie oder einer syndromalen Erkrankung einhergeht.

Auch heute noch ist ein großer Anteil angeborener Anomalien nicht eindeutig geklärt. Nur ca. 2–4% aller angeborenen Anomalien lassen sich auf Einflüsse von Arzneimitteln, Genussmitteln und Umweltfaktoren zurückführen. Nach wie vor werden weit mehr Kinder durch Alkoholkonsum in der Schwangerschaft geschädigt als durch teratogene Medikamente.

Aufgrund zunehmender Möglichkeiten der modernen sonografischen Diagnostik können viele Fehlbildungen bereits zum Abschluss des 1. Trimenons detektiert werden. Dazu zählen u. a. fetale Hirnfehlbildungen wie Anenzephalus und alobäre Holoprosenzephalien, Bauchwanddefekte, Neuralrohrdefekte und fetale Herzfehler. Dies und die Einführung der nicht invasiven Präimplantationsdiagnostik führen zu einer Verschiebung der Ziele des Ersttrimester-Screening: Während dies ursprünglich eine Risikoberechnung auf fetale Aneuploidien darstellte, zeigt sich in den letzten Jahren ein zunehmender Schwerpunkt in der frühen Detektion fetaler Fehlbildungen sowie der Früherkennung von Schwangerschaftsrisiken wie Präeklampsie, Wachstumsretardierung und Gestationsdiabetes.

1.1.4 Fetalperiode

Die Fetalperiode beginnt ab der 9. Woche nach Konzeption und ist gekennzeichnet durch das Größenwachstum der Frucht und die Ausreifung der Organsysteme. In dieser Zeit entstehen kaum noch Fehlbildungen. Zytotoxische Faktoren können jedoch noch zu Zelluntergang und späteren funktionellen Einbußen führen.

Tab. 1.1 Übersicht zum System der Carnegie-Stadien (Quelle: Hinrichsen KV. Embryologische Grundlagen. In: Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W, Hrsg. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme; 2003).

Stadien	Länge (mm)	Alter (Tage)	Hauptmerkmale
Woche 1			
1	–	–	Zygote, Vorkerne, 1. Furchungsteilung
2	–	1,5–3,0	2–16 bzw. 32 Zellen, Morula
3	–	4,0–4,5	freie Blastozyste, Embryoblast, Trophoblast
Woche 2			
4	–	5,0–6,0	angeheftete Blastozyste, bilaminärer Keim
5	0,10–0,20	7,0–12,0	frühe Implantation, Keimscheibe und primärer Dottersack, Entwicklung des Trophoblasten zum Chorion
Woche 3			
6	0,15–0,20	13,0–15,0	Primitivstreifen, sekundärer Dottersack, Zottenbildung
7	0,40	16,0	Chordafortsatz, Individuation, beginnender intervillöser Raum
8	1,00–1,50	18,0	beginnende Neurulation
9	1,50–2,50	20,0	beginnende Somitenbildung (1–3)
Woche 4			
10	2,00–3,50	22,0	beginnender Schluss des Neuralrohrs, Pharyngealbogen 1 und 2, 4–12 Somiten
11	2,50–4,50	24,0	Schluss des rostralen Neuroporus mit Bildung der Augenbläschen, Labyrinthplakode, Degeneration der Rachenmembran, 13–20 Somiten
12	3,00–5,00	26,0	Schluss des kaudalen Neuroporus, Pharyngealbogen 3, Armknospen, 21–29 Somiten
13	4,00–6,00	28,0	Linsen- und Nasenplakode, Labyrinthbläschen, Pharyngealbogen 4, Armfalten, Beinknospen, ca. 30 Somiten, Herzscheife, erste Herzkontraktionen
Woche 5			
14	5,00–7,00	32,0	beginnende Einsenkung der Nasenplakode, Augenbecher mit Linsengrube, Ohrbläschen mit endolymphatischem Divertikel, Lungenknospe, S-förmiges Herz, zirkulierender Kreislauf
15	7,00–9,00	33,0	Linsenbläschen, Nasengrube, Großhirnbläschen, offene Rathke-Tasche, Handplatte, ventrales und dorsales Pankreas, Ureterknospe, Rückbildung der rechten V. umbilicalis
Woche 6			
16	8,00–11,00	37,0	beginnende Frontalisation der Nasengrube und Pigmentierung des Auges, Linse noch vesikulär, Aurikularhöcker, Fußplatte, Lappenbronchien, ventrales Pankreas verlagert, Ureterknospe verzweigt
17	11,00–14,00	41,0	primärer Gaumen, Nasenwülste noch durch Furchen getrennt, Epithelmauer, Choanalmembran, Mittelhandstrahlen, primäre Nabelschleife im Nabelzölm
Woche 7			
18	13,00–17,00	44,0	Verstreichen der Gesichtswülste, Öffnung der Choanen, Tragus und Antitragus deutlich, Abgliederung der Bogengänge, beginnende Ausbildung der Augenlider und Nasenspitze, Linse solide, Knie deutlich, Auftreten der Mittelfußstrahlen, Anlage der Mamille, Genitalhöcker, Müller-Gang

Tab. 1.1 Fortsetzung

Stadien	Länge (mm)	Alter (Tage)	Hauptmerkmale
19	17,00–20,00	47,0–48,0	Hypophysenstiel mit Restlumen, vomeronasales Organ als Grube, Einsprossen des Mesoderms in die Kornea, Kochlea L-förmig, solide Knospe der Glandula submandibularis, Flexion und Pronation von Hand und Arm, Fingerknospen, noch keine (oder eben beginnende) Differenzierung im metanephrogenen Blastem
Woche 8			
20	21,00–23,00	50,0–51,0	Kochlea mit $\frac{1}{2}$ Windung, Kornea mehrschichtig, subkutaner Gefäßplexus seitlich an Stirn und Hinterhaupt, Finger getrennt, Zehenknospen, beginnende Dorsalflexion des Fußes, Degeneration der Kloakenmembran, Perforation der Analmembran, S-förmige Anlage von Glomeruli
21	22,00–24,00	52,0	Hypophysenstiel in Rückbildung, hinteres Kornealepithel, Kochlea mit $\frac{3}{4}$ Windung, Glandula submandibularis verzweigt, Nase, Augenlider und äußeres Ohr deutlich ausgeprägt, beginnende Kopfaufrichtung, Annäherung der Hände und Füße an die Mittellinie, 2. und 3. Generation von Glomerulusanlagen
22	25,00–27,00	54,0	Hypophysenstiel unterbrochen, Rachendachhypophyse, Kochlea mit ganzer Windung, Membrana iridopupillaris, beginnende Bedeckung des Bulbus durch die Augenlider, Biegung der Ohrmuschel nach lateroventral, frontal Annäherung des subkutanen Gefäßplexus an die Scheitellinie, Zehen getrennt, 4. und 5. Generation von Glomerulusanlagen
23	28,00–30,00	56,0–57,0	Kochlea mit $1\frac{1}{2}$ Windungen, Sphenoidknorpel geschlossen, Unterkiefer prominent werdend, Augenlider noch nicht geschlossen, physiologischer Nabelbruch noch vorhanden, äußeres Genitale noch indifferent, Endknospe rückgebildet
V. = Vena			

Quellenangaben

- [1] Beier HM. Befruchtung, frühe Embryonalentwicklung und Implantation. In: Martius G, Rath W, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalogie. Stuttgart: Thieme; 1998
- [2] Hinrichsen KV. Embryologische Grundlagen. In: Sohn C, Holzgreve W, Hrsg. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme; 2003
- [3] Sadler WT. Medizinische Embryologie. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003
- [4] Schmidt M. Implantation, Embryogenese und Embryologie. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [5] Hinrichsen KV, Beier HM. Humanembryologie. Berlin: Springer; 2014
- [6] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embryologie. 9. Aufl. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer; 2013
- [7] Sadler WT. Medizinische Embryologie. 11. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008
- [8] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K et al. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl. München: Urban & Fischer; 2012
- [9] Schmidt M. Präkonzeptionelle Beratung – Wie berate ich bei Kinderwunsch? Frauenheilkunde up2date 2018; 12 (01): 23–25

1.2 Funktionelle Morphologie der Plazenta

Berthold Huppertz

1.2.1 Einleitung

Schon 480 v. Chr. schrieb der griechische Arzt Diogenes von Apollonia der Plazenta die Funktion der fetalen Ernährung zu. Aristoteles (284–322 v. Chr.) befand zusätzlich, dass der Fetus komplett von den Chorionmembranen umgeben ist. Erst im Jahr 1559 gab Realdus Columbus diesem Organ den Namen „Plazenta“ in Anspielung auf die Form dieses Organs, das einem flachen Kuchen gleicht (Placenta discoidalis).

1.2.2 Makroskopische Merkmale der reifen Plazenta

Maße

Die reife Plazenta zum Geburtstermin ist rund und scheibenförmig, die Nabelschnur inseriert leicht außermittig in die Chorionplatte. Durchschnittsmaße einer geborenen reifen Plazenta:

- **Durchmesser:** 20–25 cm
- **zentrale Dicke:** 2–4 cm
- **Gewicht:** 400–700 g

Wie zu erkennen ist, variieren diese Maße selbst bei normalem Schwangerschaftsverlauf sehr stark. Gründe dafür sind nicht nur genetisch bedingt, sondern können sich schon allein aus dem Geschehen während der Geburt ergeben:

- Geburtsmodus (vaginal, Kaiserschnitt),
- Dauer der Wehentätigkeit bzw. des Geburtsvorgangs,
- Gehalt an maternalem bzw. fetalem Blut in der Plazenta,
- Verlust an maternalem bzw. fetalem Blut aus der Plazenta,
- Lage von Neugeborenem und Plazenta zueinander vor der Abnabelung.

Strukturelle Anteile

Ausgehend von der fetalen Seite der Plazenta finden sich folgende Gewebe und Strukturen in der Plazenta:

Amnion

Das Amnion liegt dem Chorion auf und bedeckt als avaskuläres Gewebe die fetale Seite der Plazenta. Es setzt sich aus folgenden Bestandteilen zusammen:

- **Amnionepithel:** Das Amnionepithel ist ein einschichtiges kubisches Epithel, das nicht nur die fetale Seite der Plazenta bedeckt, sondern die gesamte Eihaut sowie die vollständige Oberfläche der Nabelschnur überzieht. Damit bedeckt dieses Epithel alle extraembryonalen Strukturen, die mit der Amnionflüssigkeit in Berührung kommen. Es dient der Sekretion und Resorption der Amnionflüssigkeit und ist zusätzlich involviert in die Entfernung von Kohlendioxid und die Regulation des intraamnialen pH-Wertes.
- **Amnionmesenchym:** Das Amnionmesenchym (auch „Amnionmesoderm“ genannt) ist eine dünne Schicht aus lockerem Bindegewebe, die durch eine Basalmembran vom Amnionepithel getrennt wird. In diesem Bindegewebe finden sich keine Blutgefäße, sodass seine Ernährung ausschließlich durch Diffusion gewährleistet wird. Das Amnionmesenchym liegt dem Chorionmesenchym direkt auf, ist aber nicht mit diesem verwachsen, sondern wird nur durch den Druck der Amnionflüssigkeit auf dem Chorion gehalten.

Chorionplatte

Die Chorionplatte ist fetal bedeckt vom Amnion und von dessen Bestandteilen. Sie dient als eine Art Deckel, der den mit maternalem Blut gefüllten intervillösen Raum der Plazenta zur fetalen Seite hin abgrenzt. Die Chorionplatte ist der plazentare Anteil des Chorions, das zusammen mit dem Amnion als Eihaut (Chorion laeve) den Fe-

ten einhüllt und die Amnionflüssigkeit umgibt. Sie besteht aus dem Chorionbindegewebe (Chorionmesenchym) und einer darunterliegenden Schicht von extravillösen Trophoblastzellen:

- **Chorionmesenchym:** Das Chorionmesenchym (Chorionmesoderm) ist eine Schicht aus lockerem Bindegewebe, das vom Amnionmesenchym durch schmale, flüssigkeitsgefüllte Spalten getrennt ist. In diesem Chorionmesenchym finden die Gefäße der Nabelschnur (die Nabelschnurvene und die beiden Nabelschnurarterien) ihre Fortsetzung innerhalb der Plazenta. Über diese teils sehr großkalibrigen Gefäße sind die Nabelschnurgefäße mit den Gefäßen in den Plazentazotten verbunden.
- **Extravillöser Trophoblast:** Unterhalb des Chorionmesenchyms findet sich eine Lage von extravillösen Trophoblastzellen, deren Abgrenzung durch eine Basalmembran zum Geburtstermin nicht mehr vollständig sein muss. Diese Trophoblastzellen waren zu Beginn der Plazentaentwicklung die Quelle, aus der das Wachstum des frühen Synzytiotrophoblasten gespeist wurde. Nachdem der Synzytiotrophoblast zum epithelialen Überzug der Plazentazotten geworden ist, hat dieser Pool an Zellen seine eigentliche Aufgabe erfüllt. Die übriggebliebenen Zellen liegen immer noch in ihrer Position zwischen intervillösem Raum und Chorionmesenchym. Da sie sich nicht im Bereich der Zotten befinden, werden sie als „Trophoblastzellen außerhalb der Zotten“, als „extravillöse Trophoblastzellen“, bezeichnet.

Chorionzotten

Ausgehend vom Chorionbindegewebe und von seinen Blutgefäßen ragen großkalibrige Zotten mit entsprechenden Fortsetzungen der Blutgefäße in den intervillösen Raum. Durch vielfache Aufzweigungen werden diese großen Zotten zu Zotten mit immer kleinerem Kaliber. Dabei unterscheiden sich die Zotten nicht nur in Größe und Durchmesser, sondern vor allem auch durch ihre Funktion. In einer reifen Plazenta machen die Zotten etwa 50% des Gesamtgewichts der Plazenta aus. In einer reifen Plazenta lassen sich folgende Zottentypen voneinander abgrenzen (► Abb. 1.6 und ► Abb. 1.7):

- **Stammzotten:**
 - *Strukturelle Charakteristika:* Stammzotten verbinden die Zottenbäume mit der Chorionplatte und bilden somit die Stämme der Zottenbäume. Sie sind der größte Zottentyp mit Durchmessern von 80 µm bis zu 3 mm und machen etwa 20–25% des Gesamtvolumens aller Zotten einer normalen reifen Plazenta aus. Die Stammzotten zeichnen sich nicht nur durch den großen Durchmesser, sondern vor allem durch ein stark fibrosiertes Stroma und 2 große zentrale Gefäße aus (eine Arterie und eine Vene; s. ► Abb. 1.6a). Zudem ist der trophoblastäre Überzug der Stammzotten oft nur mehr rudimentär erhalten und durch Fibrinoidablagerungen ersetzt. Eine besondere Form der Stammzotten stellen die Haftzotten dar. Diese End-

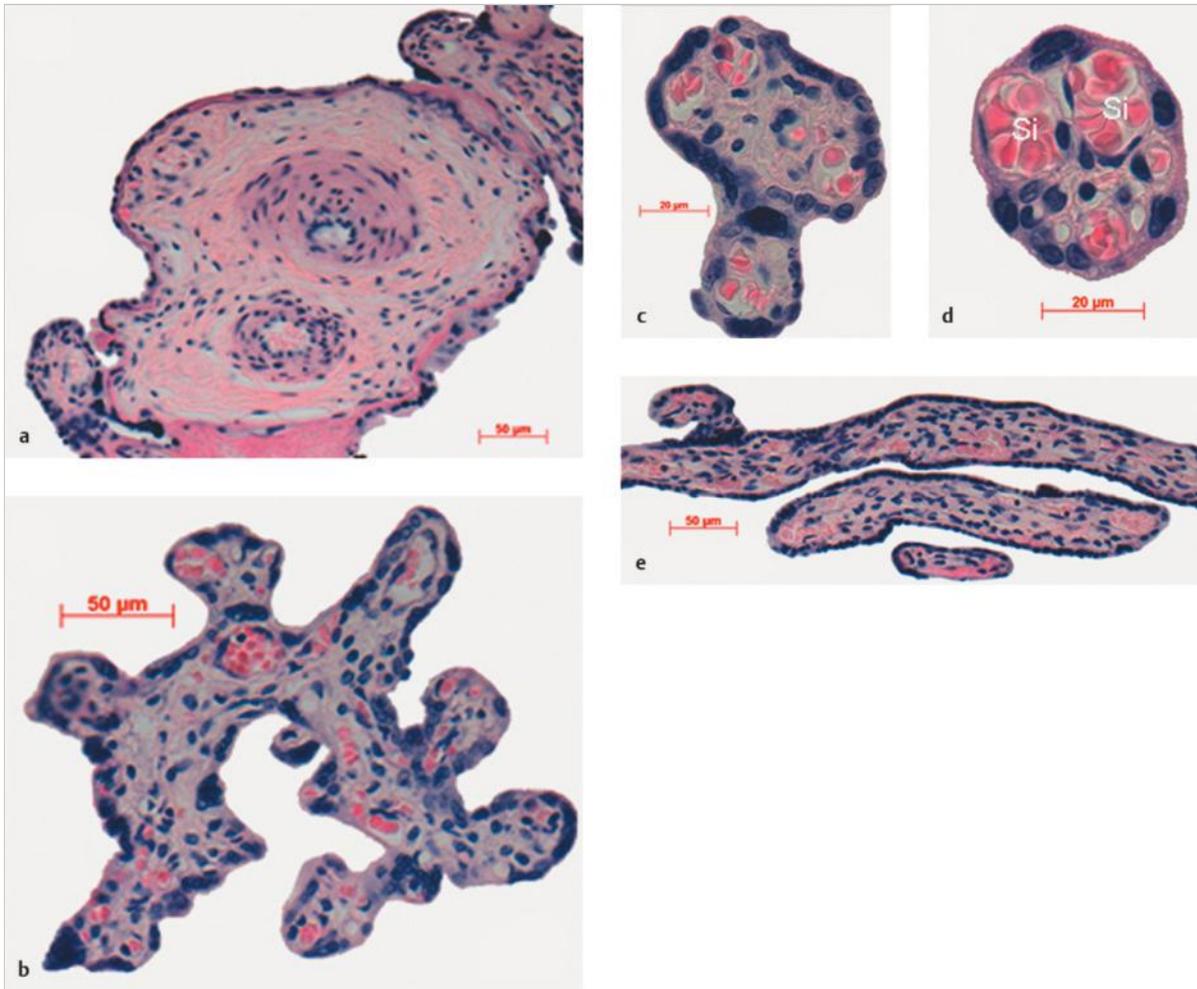


Abb. 1.6 Zottentypen in einer reifen Plazenta.

- a Eine große Stammzotte mit ihren typischen 2 zentralen Gefäßen (Arterie und Vene) und dem dichten fibrosierten Stroma. (Quelle: Huppertz B. Funktionelle Morphologie der Plazenta – Plazentatransfer. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)
- b Eine reife Intermediärzotte verläuft meist nicht geradlinig, da viele Terminalzotten davon ausgehen. (Quelle: Huppertz B. Funktionelle Morphologie der Plazenta – Plazentatransfer. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)
- c Eine reife Intermediärzotte im Querschnitt zeigt die recht dicke trophoblastäre Bedeckung und die kleinen Kapillaren im Stroma.
- d Eine Terminalzotte zeichnet sich hingegen durch weiltumige Sinusoide und einen eng ausgezogenen Synzytiotrophoblasten aus. Si = Sinusoid (Quelle: Huppertz B. Funktionelle Morphologie der Plazenta – Plazentatransfer. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)
- e Unter pathologischen Bedingungen wie einer IUGR mit ARED zeigen die reifen Intermediärzotten pathologische Veränderungen. Die Ausstülpungen durch Terminalzotten fehlen weitgehend, sodass der Verlauf der reifen Intermediärzotten geradliniger wird. Die deutliche Reduktion der Terminalzotten infolge einer placentaren Hyperoxie führt zeitgleich zu einer massiven fetalen Hypoxie. (Quelle: Huppertz B. Funktionelle Morphologie der Plazenta – Plazentatransfer. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

stücke der Stammzotten sind mit der Basalplatte, also der maternalen Seite der Plazenta, verwachsen und dienen somit der Befestigung der Plazenta an der Uteruswand (s. ► Abb. 1.7c [1. Trimenon] und ► Abb. 1.7d [3. Trimenon]). Ausgehend von diesen Haftzotten invadiert der extravillöse Trophoblast in

die Gewebe des maternalen Uterus und differenziert sich in seine Subtypen (s. u.).

- **Funktion:** Wegen der geringen Dichte an Kapillaren und des degenerierten Trophoblastüberzugs sind die Transport- und endokrinen Aktivitäten der großen Stammzotten wohl vernachlässigbar. Die Stammzot-

ten haben allerdings eine zentrale Rolle in der mechanischen Stabilisierung der Zottenbäume. Hinzu kommt, dass aufgrund des kontraktiven Systems um die zentralen Gefäße herum eine Rolle in der Regulation des fetoplazentaren Kreislaufs sehr wahrscheinlich ist.

- **Reife Intermediärzotten:**

- *Strukturelle Charakteristika:* Reife Intermediärzotten sind Abzweigungen von Stammzotten mit einem Durchmesser von 60–150 µm, die etwa 25–30 % des Gesamtvolumens aller Zotten einer normalen reifen Plazenta ausmachen. Sie zeichnen sich durch ein lockeres Bindegewebe aus, das zellreich und faserarm ist und in dem viele kleine Gefäße und Kapillaren eingebettet sind (s. ► Abb. 1.6b und ► Abb. 1.6c). Normalerweise gehen von ihnen die Terminalzotten aus; dann ist ihr Verlauf eher zickzackförmig (s. ► Abb. 1.6b). Bei bestimmten Pathologien wie Wachstumsretardierungen mit nicht mehr vorhandenem oder gar rückläufigem enddiastolischem Blutfluss in den Umbilikalarterien (IUGR mit ARED) fehlen viele der Terminalzotten und die reifen Intermediärzotten weisen dann einen geradlinigen Verlauf auf (s. ► Abb. 1.6e).
- *Funktion:* Die reifen Intermediärzotten sind vor allem für die Entstehung der Terminalzotten wichtig: Nur aus ihnen entwickelt sich dieser Zottentyp. Zudem dienen ihr trophoblastärer Überzug der Hormonproduktion und ihre reiche Kapillarisation der Aufnahme von Nährstoffen sowie der Abgabe von Abfallstoffen.

- **Terminalzotten:**

- *Strukturelle Charakteristika:* Die Terminalzotten stellen die finalen Verzweigungen der Zottenbäume dar. Es sind traubenförmige Ausstülpungen der reifen Intermediärzotten mit Durchmessern zwischen 30 und 80 µm. In einer normalen reifen Plazenta machen sie etwa 35–40 % des Gesamtvolumens aller Zotten aus und sind damit vom Volumen und von der Oberfläche her die größte Zottengruppe. Der Hauptbestandteil ihres Stromas sind großlumige Sinusoide und kleinere Kapillaren in einem lockeren Bindegewebe (s. ► Abb. 1.6d). Die Gefäße schmiegen sich eng an die trophoblastäre Oberfläche, damit die Diffusionsstrecke zwischen maternalem und fetalem Blut möglichst kurz ist (s. ► Abb. 1.6d).
- *Funktion:* Wegen der extrem kurzen Diffusionsstrecke von 3–5 µm zwischen maternalem und fetalem Blut sind die Terminalzotten ideal dazu geeignet, den Gas- und Nährstoffaustausch zu garantieren. Hinzu kommt ihre große Oberfläche (fast 50 % der gesamten Zottenoberfläche), die den Austausch weiter steigert. Diese Daten machen deutlich, dass eine Reduktion der Zahl an Terminalzotten, etwa bei IUGR mit ARED, sehr schnell zu einer fetalen Hypoxie führen kann. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass es gleichzeitig innerhalb der Plazenta zu einer Hyperoxie kommen kann. Es wird nämlich gleich viel Sauer-

stoff von der Mutter zur Plazenta transportiert. Aufgrund des reduzierten Flusses zum Feten wird aber weniger Sauerstoff aus der Plazenta heraustransportiert.

- **Mesenchymalzotten:**

- *Strukturelle Charakteristika:* Diese Zotten gelten als die erste Generation bei der Entwicklung der Plazentazotten und sind die Vorläufer der Intermediärzotten. Die Mesenchymalzotten zeichnen sich durch eine hohe Zellzahl bei gleichzeitig wenig extrazellulärer Matrix aus (s. ► Abb. 1.7a). Diese sich aus trophoblastären Aussprossungen entwickelnden Zotten sind in einer reifen Plazenta nur mehr zu einem sehr geringen Prozentsatz vorhanden (Volumenanteil unter 1 %); sie überwiegen im ersten Trimenon.
- *Funktion:* Dienen die Mesenchymalzotten im ersten Trimenon noch dem Austausch und der Hormonproduktion, so werden im Verlauf der Schwangerschaft diese Funktionen im Rahmen der Weiterentwicklung des Zottenbaums von anderen spezialisierten Zottentypen übernommen. Generell dienen die Mesenchymalzotten dem Wachstum des Zottenbaums durch Aussprossung und anschließende Differenzierung in andere Zottentypen.

- **Unreife Intermediärzotten:**

- *Strukturelle Charakteristika:* Die unreifen Intermediärzotten entwickeln sich aus den Mesenchymalzotten in den ersten 2 Dritteln der Schwangerschaft (s. ► Abb. 1.7b) und sind die Vorläufer der Stammzotten. Ihr auffälligstes Merkmal sind die flüssigkeitsgefüllten Stromakanäle in ihrem retikulären Stroma (s. ► Abb. 1.7b, x). Diese Kanäle finden sich nur in den unreifen Intermediärzotten und beinhalten eine große Zahl an plazentaren Makrophagen (Hofbauer-Zellen; s. ► Abb. 1.7b, Pfeile). Ansonsten finden sich viele kleine, meist randständige Gefäße und ein kompletter trophoblastärer Überzug. Auch dieser Zottentyp ist in einer reifen Plazenta nur noch in geringer Zahl vorhanden und macht weniger als 10 % des Zottenvolumens aus.
- *Funktion:* Die unreifen Intermediärzotten sind vor allem die Wachstumszonen innerhalb des Zottenbaums und differenzieren weiter zu Stammzotten. Aus den unreifen Intermediärzotten sprossen weitere Mesenchymalzotten, die dann wiederum zu unreifen Intermediärzotten werden. So wird das Wachstum der Plazenta vor allem in der ersten Hälfte der Schwangerschaft gewährleistet.

Merke

An dieser Stelle muss betont werden, dass die Plazenta nicht innerviert ist und damit die Kontrolle des plazentaren Blutflusses autonom in der Plazenta stattfindet.

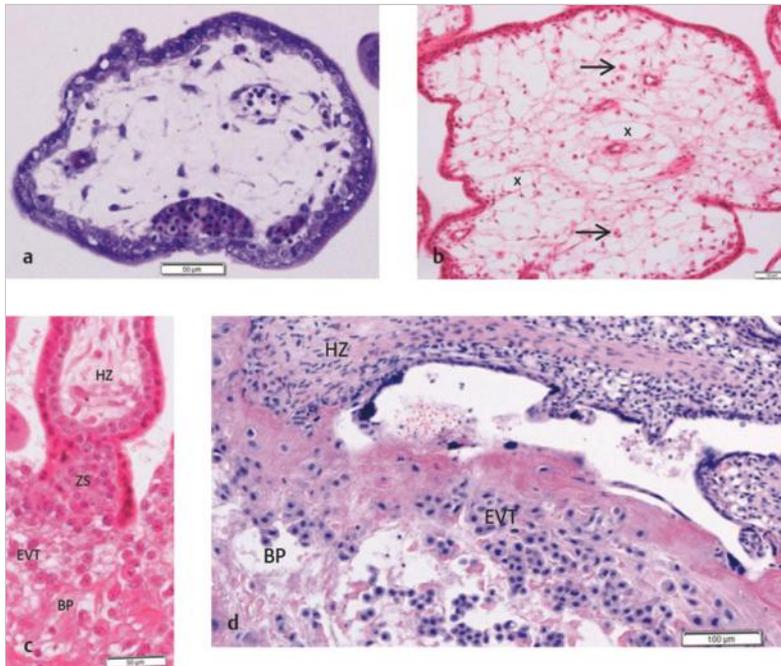


Abb. 1.7 Unreife Zottentypen und Invasion.

BP = Basalplatte, EVT = extravillöse Trophoblasten, HZ = Haftzotte, ZS = Zellsäule

- a** Mesenchymalzotten dienen als Vorläufer der Intermediärzotten und zeigen ein dichtes und zellreiches Stroma.
- b** Typische unreife Intermediärzotte mit ihren Stromakanälen (x) und den darin liegenden Makrophagen (Pfeile).
- c** Haftzotte mit Zellsäule und weiter in die Basalplatte invadierenden extravillösen Trophoblasten im ersten Trimenon.
- d** Ausschnitt aus der Basalplatte einer reifen Plazenta mit extrazellulärer Matrix, extravillösen Trophoblasten und einer angewachsenen Haftzotte.

Intervillöser Raum

Der intervillöse Raum ist der Raum innerhalb der Plazenta, der mit maternalem Blut gefüllt ist und in den die Zottenbäume hineinragen. Die 30–50 Zottenbäume (Kotyledonen) einer reifen Plazenta engen diesen Raum deutlich ein, sodass oft nur ein enger Spalt (im Mittel etwa 30 µm breit) für die Passage des maternalen Blutes erhalten bleibt. Da dieser See maternalen Blutes keine Gefäßwände aufweist, wird von einem „offenen Blutsystem“ gesprochen. Das Blut erreicht über eröffnete uterine Arterien den intervillösen Raum, verteilt sich dort um die Zottenbäume herum und wird durch eröffnete uterine Venen zurück in den maternalen Kreislauf transportiert. Innerhalb des intervillösen Raumes wird die Verteilung des maternalen Blutes durch Volumenänderungen der Zottenbäume reguliert.

Basalplatte

Die Basalplatte liegt der Chorionplatte gegenüber und begrenzt den intervillösen Raum zur maternalen Seite hin. Sie besteht aus Zellen (Dezidua-, Endothel- und Immunzellen der Mutter) sowie extrazellulärer Matrix der Decidua basalis, die von extravillösen Trophoblastzellen infiltriert worden ist (s. ▶ Abb. 1.7c und ▶ Abb. 1.7d, BP). An einer vordefinierten Lösungszone trennt sich die Basalplatte unter der Geburt von der übrigen Uteruswand, die im Bereich der Plazentationsstelle als „Plazentabett“ bezeichnet wird. Durch die Basalplatte ziehen die uterinen Gefäße zur Plazenta hin bzw. von der Plazenta weg, um den maternalen Blutfluss im intervillösen Raum aufrechtzuerhalten.

Auf der Unterseite der Basalplatte (und damit auf der Unterseite der geborenen Plazenta) findet man etwa 10–40 unscharf begrenzte Vorwölbungen des Gewebes, die sog. maternalen Kotyledonen. Diese maternalen Kotyledonen liegen den fetalen Kotyledonen (Zottenbäumen) gegenüber. Dabei sind bis zu 4 fetale Kotyledonen auf der Fläche eines maternalen Kotyledos zu finden. Die uterinen Spiralarterien ergießen sich etwa im Zentrum eines maternalen Kotyledos in den intervillösen Raum. Im Gegensatz dazu sind die entsprechenden uteroplazentaren Venen in den Randbereichen der maternalen Kotyledonen oder im Randbereich der Plazenta lokalisiert.

1.2.3 Grundlegende Komponenten der Zotten

Die Zottenbäume einer Plazenta setzen sich aus den o.g. Zottentypen zusammen. Allen Typen gemeinsam ist ein einheitlicher Bauplan, der immer einen Überzug des villösen Trophoblasts und ein darunterliegendes Stroma mit plazentaren Blutgefäßen aufweist.

Villöser Trophoblast

Der villöse Trophoblast stellt den epithelialen Überzug aller Plazentazotten dar. Er setzt sich als anfangs zweischichtiges, später zweireihiges Epithel aus einer Lage von Einzelzellen, dem Zytotrophoblasten, und einer multinukleären Lage, dem Synzytiotrophoblasten, zusammen.

Zytotrophoblast

In der Lage des mononukleären Zytotrophoblasten, der basalen Schicht des villösen Trophoblasten, haben alle Zellen direkten Kontakt mit der darunterliegenden Basalmembran. Diese trennt den Trophoblasten vom villösen Stroma. Durch diesen direkten Kontakt ist ihre Proliferationsaktivität bis zum Ende der Schwangerschaft gewährleistet. Das zeigt sich vor allem im deutlichen Anstieg der Zahl der Zytotrophoblasten über die Schwangerschaft hinweg: Zu Beginn des zweiten Trimenons sind es etwa 1×10^9 Zellen (13.–16. SSW), am Ende der Schwangerschaft dann etwa 6×10^9 Zellen (37.–41. SSW).

Der villöse Zytotrophoblast kommt normalerweise nicht in Kontakt mit maternalem Blut, da er vom Synzytiotrophoblasten bedeckt wird. Bei Beschädigungen des Synzytiums kommt es in der Folge zu Ablagerungen von maternalen Koagulationsprodukten und zur Entstehung des Fibrin-Typ Fibrinoids. Damit werden die villösen Zytotrophoblasten wiederum vom maternalen Blut getrennt.

Synzytiotrophoblast

Der Synzytiotrophoblast ist ein multinukleäres Gebilde ohne laterale Zellgrenzen. Da er alle Zotten einer Plazenta überzieht, bedeutet dies, dass es in einer Plazenta nur einen einzigen Synzytiotrophoblasten gibt. Er erreicht am Ende der Schwangerschaft eine Ausdehnung von 12–15 m². Die apikale Plasmamembran des Synzytiotrophoblasten kommt in direkten Kontakt mit maternalem Blut, das durch den intervillösen Raum strömt. Die apikale Membran weist zudem durch den Besatz mit Mikrovilli eine 7-fach vergrößerte Oberfläche auf, um den Stofftransport zu optimieren.

Das Wachstum und der Erhalt des Synzytiotrophoblasten basieren auf einem ständigen Nachschub durch den Zytotrophoblasten darunter. Durch kontinuierliche synzytiale Fusion von Einzelzellen mit dem darüberliegenden Synzytium kann diese Lage wachsen und erhalten bleiben.

Merke

Wird die synzytiale Fusion verhindert, führt das schon nach wenigen Tagen zu einem Absterben des Synzytiotrophoblasten. Daher ist eine kontinuierliche Fusion über die gesamte Schwangerschaft hinweg für den Erhalt des Synzytiotrophoblasten unerlässlich.

Wenn für den Erhalt ständig neues Material hineingebracht wird, dann muss auf der anderen Seite auch gealtertes Material entsorgt werden. Dies geschieht durch die Akkumulation von spät apoptotischen synzytialen Kernen, die sich in spezifischen Bereichen des Synzytio-

trophoblasten zusammenlagern. Dort werden sie von Ausstülpungen der apikalen Plasmamembran eingepackt und als synzytiale Knoten nach außen abgegeben. Damit folgt der villöse Trophoblast bei seiner Abgabe gealterten Materials dem Weg aller anderen Epithelien auch. Allerdings gibt es in der Plazenta einen entscheidenden Unterschied: Bei ihr ist das „Außen“ des Epithels keine Lichtung oder äußere Oberfläche (wie bei Darm und Haut), sondern das „Außen“ des villösen Trophoblasten ist der maternale Blutstrom. Berechnungen haben gezeigt, dass am Ende der Schwangerschaft etwa 3 g apoptotisches Material pro Tag vom villösen Trophoblasten in die maternale Zirkulation abgegeben werden. Diese apoptotischen Synzytialknoten (bis zu 150 000/Tag am Ende der Schwangerschaft) gelangen in die uteroplazentaren Venen und von dort über das rechte Herz in die Lungen. Da diese Synzytialknoten zu groß für die Lungenkapillaren sind, werden sie dort von entsprechenden Makrophagen entsorgt und sind somit im peripheren Blut nicht mehr nachweisbar.

Merke

Wichtig ist die Tatsache, dass es sich um apoptotisches Material handelt, bei dem die umgebende Membran dicht ist und keine intrazellulären Komponenten entweichen lässt. Dadurch ist sichergestellt, dass die Mutter nicht mit einer Entzündungsreaktion reagiert.

Dies ändert sich bei Schwangerschaftserkrankungen wie der Präeklampsie, bei der diese Abgabe des Trophoblasten gestört ist und zusätzlich nekrotisches Material abgegeben wird. Das führt dann zu entsprechenden systemischen Entzündungsreaktionen der Mutter. Diese nekrotischen Partikel sind klein genug, um das Kapillarsystem der Lunge passieren und somit systemisch das maternale Endothel aktivieren und schädigen zu können.

Villöses Stroma

Das Stroma der Zotten enthält folgende Zelltypen:

- Mesenchymalzellen und Fibroblasten, die die extrazelluläre Matrix des Bindegewebes mit seinem hohen Anteil an Kollagen I sezernieren,
- Myofibroblasten als höchste Differenzierungsstufe der Fibroblasten mit der Funktion, die fetale plazentare Zirkulation in der Plazenta zu regulieren,
- plazentare Makrophagen (Hofbauer-Zellen) in allen Zottentypen, vor allem aber in den Stromakanälen der unreifen Intermediärzotten,
- Endothelzellen und glatte Muskelzellen von Blutgefäßen.

1.2.4 Eigenschaften und Funktion des extravillösen Trophoblasten

Alle Trophoblastzellen, die sich außerhalb der plazentaren Zotten befinden, werden als „extravillöser Trophoblast“ zusammengefasst. Diese Zellen finden sich in der Chorionplatte, in der Basalplatte und im anschließenden Plazentabett sowie in der Eihaut, dem Chorion laeve.

Trophoblastäre Zellsäulen

Während der frühen Plazentaentwicklung dringt der bei der Implantation entstandene frühe Synzytiotrophoblast durch das uterine Epithel in das deziduale Stroma vor und versenkt so den frühen Embryo in das Uterusbinde-

gewebe. Erst in der dritten Woche post conceptionem brechen erste extravillöse Trophoblastzellen aus dem Verband der Plazenta heraus und dringen selber in die maternale Dezidua ein. Dies geschieht an den Stellen, an denen die Haftzotten direkten Kontakt mit der maternalen Dezidua haben. Dort entstehen infolge der hohen Proliferationsrate säulenartige Strukturen mit extravillösen Trophoblastzellen, die sog. Zellsäulen (► Abb. 1.8; s. auch ► Abb. 1.7c und ► Abb. 1.7d). Es ist sicherlich als ein Mechanismus zur Verhinderung einer Metastasierung anzusehen, dass nur die Trophoblastzellen in direktem Kontakt zur Basalmembran der Haftzotten proliferieren. Die Tochterzellen, die in die uterinen Gewebe invadieren, haben ihre Proliferationskapazität dagegen verloren.

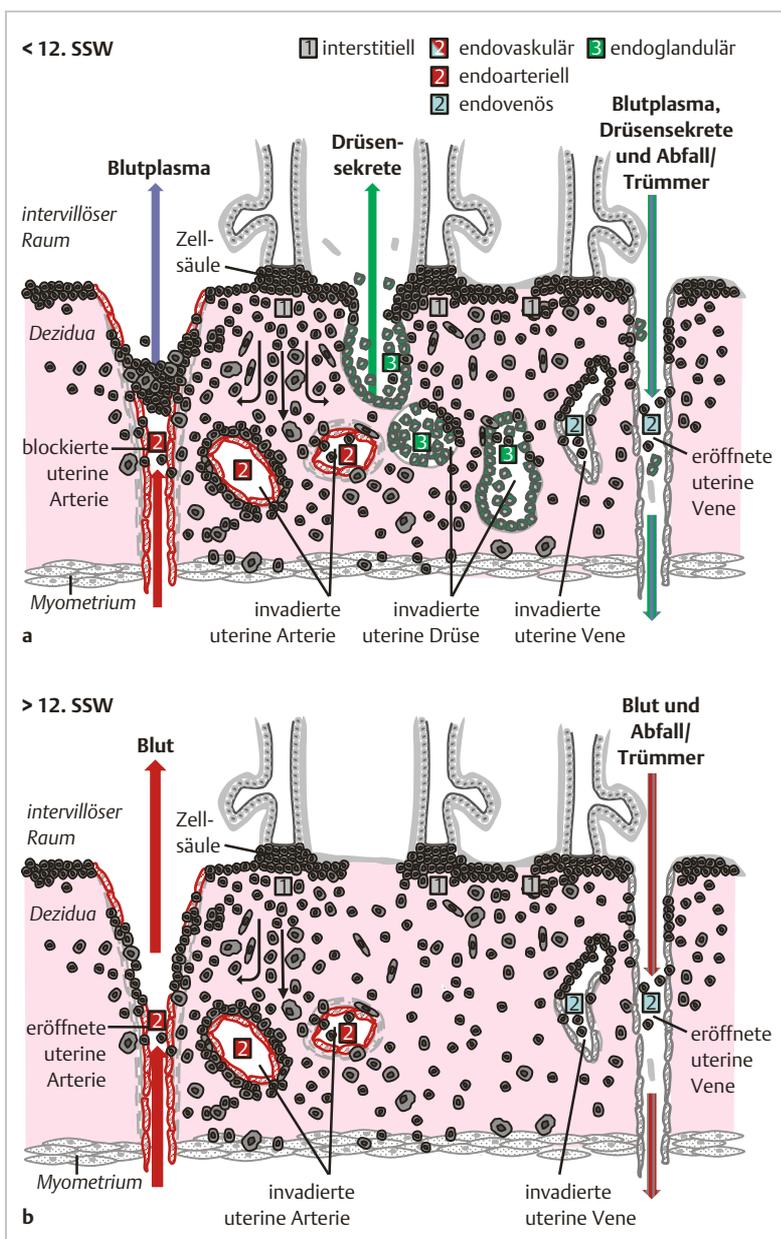


Abb. 1.8 Invasion des extravillösen Trophoblasten und seiner Subtypen.
 SSW = Schwangerschaftswoche

- a** Vor der 12. SSW haben die extravillösen Trophoblastzellen ausgehend von den Zellsäulen die Dezidua durchquert (interstitieller Trophoblast) und teilweise schon das innere Drittel des Myometriums erreicht. Dabei haben die Subpopulationen bereits die Arterien erreicht, eröffnet und blockiert (endoarterieller Trophoblast), die Venen erreicht und eröffnet (endovenöser Trophoblast) und die uterinen Drüsen erreicht und eröffnet (endoglandulärer Trophoblast). Somit besteht die Flüssigkeit, die den intervillösen Raum erreicht und die histiotrophe Ernährung des Embryos gewährleistet, aus einem Ultrafiltrat des Blutes (Plasma) sowie Sekretionsprodukten der Drüsen. Diese werden über die eröffneten Venen in das maternale System zurücktransportiert.
- b** Ab dem Beginn des 2. Trimenons ändert sich der Fluss durch den intervillösen Raum der Plazenta. Nun lösen sich die Pfropfen des endoarteriellen Trophoblasten auf, sodass es zum Einstrom maternalen Blutes in die Plazenta kommt. Die nun etablierte hämochrome Ernährung des Feten löst die histiotrophe Ernährung durch die Drüsensekrete ab. Nun gehen die Drüseninvasion und auch das Vorkommen von Drüsen im Plazentabett deutlich zurück. Gleichzeitig bleibt die Invasion der Venen erhalten, um das in die Plazenta strömende Blut wieder in den maternalen Kreislauf zurückzutransportieren.

Subtypen des extravillösen Trophoblasten

Ausgehend von den trophoblastären Zellsäulen migrieren die extravillösen Trophoblastzellen durch das deziduale Stroma und erreichen das erste Drittel des Myometriums. Diese Trophoblastzellen im Bindegewebe bzw. in der glatten Muskulatur werden als „interstitielle Trophoblastzellen“ bezeichnet und dienen als Ausgangspopulation für eine Reihe weiterer Subtypen (s. ► Abb. 1.8).

Aktuell ist deutlich geworden, dass die früher angenommene Begrenzung der Trophoblastinvasion auf maternale Spiralarterien in der Uteruswand nicht zutrifft. Inzwischen liegen Daten vor, die zeigen, dass der extravillöse Trophoblast jede luminale Struktur im Plazentabett invadiert: Arterien, Venen, Drüsen und Lymphgefäße. Daher musste die Nomenklatur für den extravillösen Trophoblasten erweitert werden, um dem Invasionsverhalten dieser Zellen gerecht zu werden:

- **Endovaskulärer Trophoblast:** Der „endovaskuläre Trophoblast“ (früher der Trophoblast, der in die Spiralarterien invadiert) ist heute ein Sammelbegriff für alle extravillösen Trophoblasten, die in uterine Gefäße invadieren (s. ► Abb. 1.8). Der endoarterielle Trophoblast invadiert dabei in die Spiralarterien, während der endovenöse Trophoblast in die uterinen Venen invadiert:
 - *Endoarterieller Trophoblast:* Die Invasion des endoarteriellen Trophoblasten wird weiter unten detailliert besprochen.
 - *Endovenöser Trophoblast:* Die Invasion des endovenösen Trophoblasten in die uterinen Venen des Plazentabetts führt zur Eröffnung dieser Gefäße hin zum intervillösen Raum der Plazenta (s. ► Abb. 1.8). Dabei scheint es – anders als beim endoarteriellen Trophoblasten – nicht zum Umbau der Gefäßwände zu kommen. Vielmehr geht es in erster Linie um die Anbindung dieser Venen an die Plazenta. Diese Anbindung muss früh in der Schwangerschaft geschehen, damit das Plasma der invadierten, aber blockierten Arterien sowie die Sekretionsprodukte der uterinen Drüsen aus der Plazenta zurück in das maternale System fließen können.
- **Endoglandulärer Trophoblast:** Die Invasion des endoglandulären Trophoblasten in die uterinen Drüsen des Plazentabetts (s. ► Abb. 1.8a) ist die früheste Invasion in luminale Strukturen des Uterus während der Schwangerschaft. Diese Invasion könnte schon wenige Tage nach der Implantation beginnen. Die Anbindung der Drüsen an den intervillösen Raum dient dazu, vor dem Einstrom maternalen Blutes in die Plazenta eine Ernährung des Embryos zu ermöglichen. Diese histiotrophe Ernährung bis zum Ende des ersten Trimenons gewährleistet bei geringen Sauerstoffkonzentrationen eine Zufuhr von Nährstoffen, ohne dass ein Blutfluss durch die Plazenta notwendig ist.

- **Endolymphatischer Trophoblast:** Inzwischen ist auch die Invasion in uterine Lymphgefäße beschrieben worden. In Analogie zu den o. g. Subtypen wurde diese Population an extravillösen Trophoblasten als „endolymphatischer Trophoblast“ bezeichnet. Warum die Lymphgefäße invadiert werden und welche Funktion dahintersteckt, ist bisher unklar.

Versorgung der Plazenta mit maternalem Blut

Die Invasion des endoarteriellen Trophoblasten in die uterinen Spiralarterien ist notwendig, um aus diesen Gefäßen weitleumige Röhren zu machen, die eine ausreichende Versorgung der Plazenta (und damit des Feten) mit Sauerstoff und Nährstoffen gewährleisten. Allerdings findet sich ein freier Zustrom mit maternalem Blut zur Plazenta erst nach dem ersten Trimenon. Der endoarterielle Trophoblast erreicht bei seiner frühen Invasion die Gefäße in so großer Zahl, dass die Zellen in den Lumina große Haufen bilden und damit die Gefäße verschließen (s. ► Abb. 1.8a). Damit erreicht vor der 12. SSW nur ein Plasmafiltrat ohne maternale Blutzellen den intervillösen Raum, dessen Sauerstoffkonzentration deshalb bei unter 20 mmHg liegt. Dieses Filtrat wird ergänzt durch das Sekret der uterinen Drüsen, sodass der Embryo im ersten Trimenon histiotroph ernährt wird (s. ► Abb. 1.8a).

Erst gegen Ende des ersten Trimenons kommt es zur Auflösung der intraluminalen Zellhaufen und damit zum Einsetzen der maternalen Plazentaperfusion (s. ► Abb. 1.8b). Damit steigen die intraplazentaren Werte für den Sauerstoffpartialdruck innerhalb von 2 Wochen auf über 50 mmHg. Durch das Einsetzen des Stromes maternalen Blutes durch die Plazenta wird die Ernährung umgestellt, sodass der Fetus nun hämotroph durch das maternale Blut ernährt wird.

Cave

Bei den in der Plazenta vorliegenden Sauerstoffkonzentrationen muss berücksichtigt werden, dass die jeweiligen Sauerstoffkonzentrationen für das entsprechende Plazentagewebe und den entsprechenden Entwicklungsabschnitt normoxische Werte darstellen und somit nicht als „hypoxisch“ bezeichnet werden sollten.

1.2.5 Plazentatransfer

Alle Moleküle, die von der Mutter zum Feten transportiert werden sollen, müssen die Plazentaschranke und damit den Synzytiotrophoblasten überqueren. Durch das Fehlen lateraler Zellgrenzen ist dieses System dafür optimiert, den Transfer zu kontrollieren, da alles über seine Plasmamembran gelangen muss und nichts lateral vorbeigehen kann.

Optimierung des Transfers

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu Entwicklungsvorgängen, die vor allem dazu ausgelegt sind, den maternofetalen Transfer zu optimieren:

- Reduktion der Schichten der Plazentaschranke von 6 (Synzytiotrophoblast, Zytotrophoblast, trophoblastäre Basalmembran, Zottenstroma, endotheliale Basalmembran, Endothelzelle) auf 3 (Synzytiotrophoblast, gemeinsame Basalmembran von Trophoblast und Endothel, Endothelzelle)
- Reduktion der Diffusionsstrecke zwischen maternalem und fetalem Blut von etwa 100 auf 3–5 µm,
- Vergrößerung der Zottenoberfläche auf 12–15 m² durch Wachstum der Zotten und weitere Vergrößerung aufgrund der Entwicklung von Mikrovilli auf der apikalen Membran des Synzytiotrophoblasten (7-fache Steigerung).

Mechanismen des Molekültransfers

Für den Transfer von Gasen, Nährstoffen und Abfallstoffen gibt es eine ganze Reihe von Mechanismen, die genutzt werden, um die Plazentaschranke zu überwinden:

- **Diffusion:** Neben Gasen und Wasser können vor allem kleinere lipophile Moleküle wie apolare Fettsäuren, lipophile Vitamine und Steroidhormone die Plazentaschranke fast ungehindert durch Diffusion passieren.
- **Erleichterte Diffusion:** Entsprechende Konzentrationsgradienten erleichtern die Aufnahme von Glukose über Glukosetransporter in der synzytialen Membran. Auch Kalzium folgt dem Konzentrationsgefälle vom maternalen Blut zum Zytoplasma des Synzytiotrophoblasten. Dabei wird die Membran mittels Kalziumkanälen überbrückt.
- **Kotransport:** Über Gefälle von Ionenkonzentrationen (vor allem Na⁺) werden Transporter für Aminosäuren und hydrophile Vitamine angetrieben. Die entsprechenden Na⁺-Gradienten werden über eine Na⁺-K⁺-AT-Pase aufrechterhalten.
- **Endozytose:** Um den Feten mit ausreichenden Mengen an Eisen und Cholesterin zu versorgen, werden die entsprechenden Moleküle (mit Eisen beladenes Transferrin und LDL) über Endozytose aus dem maternalen Blut in den Synzytiotrophoblasten aufgenommen.
- **Transzytose:** Vor allem Immunglobuline G werden über Transzytose von der maternalen auf die fetale Seite des Synzytiotrophoblasten transportiert. Dadurch erlangt der Fetus schon früh eine passive Immunität. Wichtig bei der Transzytose ist, dass sie nur in eine Richtung, nämlich maternofetal, stattfindet.
- **Diapedese:** Der Vorgang des Übertritts von Zellen über die Plazentaschranke ist inzwischen unumstritten. Ein aktiver Transport von Zellen wird bisher ausgeschlossen. Deshalb geht man davon aus, dass es lokale Defekte des Synzytiotrophoblasten sind, die es ermöglichen, dass Zellen, aber auch Bakterien und Viren, die Plazentaschranke überwinden können. Da der Synzytiotro-

phoblast keine lateralen Zellgrenzen hat, ist es unter normalen Bedingungen keiner Zelle möglich, diese Schranke zu passieren. Weil es aber während der Schwangerschaft immer wieder zu kleinen Defekten kommt, ist der Übertritt von Zellen sehr wahrscheinlich. Inzwischen geht man davon aus, dass jede Mutter auch Jahre nach der Geburt noch Zellen ihrer Kinder in sich trägt. In der Gegenrichtung mehren sich die Daten, dass auch jedes Kind über Jahre hinweg Zellen der Mutter aufweist.

Quellenangaben

- [1] Huppertz B. Funktionelle Morphologie der Plazenta – Plazentatransfer. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [2] Baergen RN. Manual of pathology of the human placenta. 2. Aufl. New York: Springer; 2011
- [3] Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN. Pathology of the human placenta. 5. Aufl. New York: Springer; 2006
- [4] Edmonds DK. Dewhurst's textbook of obstetrics & gynaecology. 9. Aufl. Chichester: Wiley; 2018
- [5] Huppertz B, Schleußner E. Die Plazenta. 1. Aufl. Heidelberg: Springer; 2018

1.3 Fetale Entwicklung und Physiologie in der Embryonalperiode

Markus Schmidt

1.3.1 Einleitung

Die intrauterine Zeit wird eingeteilt in eine Blastemzeit, eine Embryonalzeit und schließlich eine Fetalzeit:

- **Blastemzeit:** Die Blastemzeit ist definiert als die Zeit von der Befruchtung bis zur Ausbildung der Keimblätter und der ersten axialen Strukturen (16.–19. Tag post conceptionem).
- **Embryonalzeit:** Die anschließende Embryonalzeit bis zum Ende der 8. Woche post conceptionem ist gekennzeichnet durch die Anlage der Organe (Organogenese) aus den 3 Keimblättern, dem Ektoderm, dem Mesoderm und dem Endoderm. Am Ende der Embryonalzeit sind die wichtigsten Organsysteme angelegt.
- **Fetalzeit:** In der folgenden Fetalzeit, von der 9. Woche post conceptionem bis zur Geburt, erfolgen Differenzierungs- und Reifungsprozesse der Organe.

Merke

Die Wochenangaben im Text beziehen sich auf den Zeitpunkt der Konzeption. Dementsprechend müssen 2 Wochen addiert werden, um den Zeitpunkt in Bezug auf die letzte Menstruation zu erhalten.

1.3.2 Entwicklung des Embryos

Da in der Embryonalperiode die Anlage der Organe sowie die Bildung der Körpergestalt (Morphogenese) erfolgen, ist sie zweifelsfrei die wichtigste Zeit der intrauterinen Entwicklung. Zu Beginn der 4. Woche ist der Embryo noch mehr oder weniger gestreckt und hat eine größte Länge von ca. 2 mm. Im weiteren Verlauf des 1. Trimenons bildet sich die Scheitelbeuge und es entwickelt sich die typische C-Form des Embryos. Deshalb hat sich die Scheitel-Steiß-Länge in der Ultraschalldiagnostik als Standardmaß für die Längenbestimmung in der Embryonal- und frühen Fetalperiode etabliert (► Abb. 1.9). Zum Ende der Embryonalperiode zeigen sich erste unkoordinierte embryonale Bewegungen (► Tab. 1.2). Das embryonale Herz beginnt am Ende der 3. Woche post conceptionem zu schlagen, im Ultraschall ist der Herzschlag ab der 4. Woche post conceptionem darstellbar. Die fetale Herzfrequenz beträgt zu diesem Zeitpunkt 100–120 Schläge/min. Sie erreicht ihr Maximum von 170 Schlägen/min zum Ende der Embryonalperiode in der 8. Woche.

1.3.3 Bestimmung des Schwangerschaftsalters

Die Bestimmung der Scheitel-Steiß-Länge dient auch zur Festlegung des Schwangerschaftsalters im 1. Trimenon bei unklarer oder unregelmäßiger Zyklusanamnese. Eine Korrektur des Gestationsalters sollte erfolgen, wenn in der Sonografie im 1. Trimenon zwischen dem ermittelten Gestationsalter nach Scheitel-Steiß-Länge und dem errechneten Gestationsalter ein Unterschied von mehr als 7 Tagen besteht.

Cave

Bei sicherer Festlegung des Schwangerschaftsalters in der Frühschwangerschaft ist eine Korrektur im weiteren Schwangerschaftsverlauf in jedem Fall zu vermeiden. Wegen einer späteren Korrektur werden ggf. Pathologien wie Wachstumsretardierungen und fetale Makrosomien nicht diagnostiziert.

Die möglichst genaue Bestimmung des Schwangerschaftsalters ist ebenfalls von großer Bedeutung zur Risikoeinschätzung bei vorzeitiger Wehentätigkeit in der extremen Frühgeburt und bei Verdacht auf Wachstumsretardierung, aber auch für die klinische Risikoeinschätzung bei Terminüberschreitung.

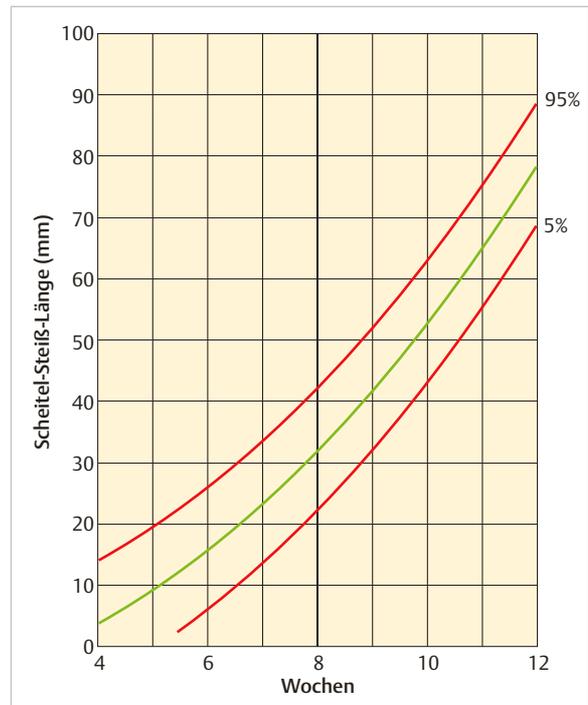


Abb. 1.9 Entwicklung der Scheitel-Steiß-Länge zu Beginn der Schwangerschaft. [2]

Tab. 1.2 Erstmaliges Auftreten spezifischer fetaler Bewegungsmuster. [1]

Erstes Auftreten	Bewegungsmuster
8. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • generelle unkoordinierte Bewegung • Stellreflexe
9. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • Schluckauf • isolierte Arm- und Beinbewegung • Saugen und Schlucken
10. SSW	<ul style="list-style-type: none"> • Atembewegung • Streckbewegung • Hand-Gesicht-Kontakt • Kieferöffnung • Kopfbewegung
11. SSW	Gähnen
14. SSW	Augenbewegung

SSW = Schwangerschaftswoche

Quellenangaben

- [1] De Vries JJP, Fong BF. Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 701–711
- [2] Kustermann A, Zorzoli A, Spagnolo D et al. Transvaginal sonography for fetal measurement in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 38–42

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [3] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin et al. S2k-Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit“, 2014. AWMF-Register Nr. 024–019. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019L_S2k_Fr%C3%BChgeburt_Grenze_Lebensf%C3%A4higkeit_2014-09-verlaengert.pdf (Stand: 11.11.2018)
- [4] Mimiran M, Maas YGH, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 321–334
- [5] Moore KI, Persaud TVN, Torchia MG. *Embryologie*. 9. Aufl., München: Elsevier; 2013
- [6] Peirano P, Algarin C, Uauy R. Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. *J Pediatr* 2003; 143: 70–79
- [7] Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. *Funktionelle Embryologie*. 4. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2012
- [8] Sadler WT. *Medizinische Embryologie*. 11. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008
- [9] Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA et al. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 2 to 42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15: 45–52

1.4 Fetale Entwicklung und Physiologie in der Fetalperiode

Markus Schmidt

1.4.1 Einleitung

Die Fetalperiode von der 9. SSW bis zur Geburt ist zunächst durch ein ausgeprägtes Längenwachstum und eine spätere starke Gewichtszunahme insbesondere in der 2. Schwangerschaftshälfte gekennzeichnet.

1.4.2 9.–12. Woche

Zu Beginn der Fetalperiode beträgt die Scheitel-Steiß-Länge ca. 30 mm, im Alter von 10–12 Wochen 45–85 mm. Die Gewichtszunahme zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft ist noch relativ gering. In der 9. SSW nimmt der Kopf etwa die Hälfte der Scheitel-Steiß-Länge ein. Danach beschleunigt sich das Längenwachstum des Körpers und das Wachstum des Kopfes wird deutlich langsamer. Jedoch ist im Vergleich zum übrigen Körper der Kopf immer noch relativ groß (► Abb. 1.10). Die Augen stehen in dieser Zeit noch weit auseinander; dadurch erscheint das fetale Gesicht breit. Die Ohren sitzen noch relativ tief. Die oberen Extremitäten haben in der 12. Woche bereits ihre endgültigen Proportionen erreicht, die unteren Extremitäten sind proportional noch deutlich verkürzt. Das Bewegungsmuster des Feten zeichnet sich zunächst durch

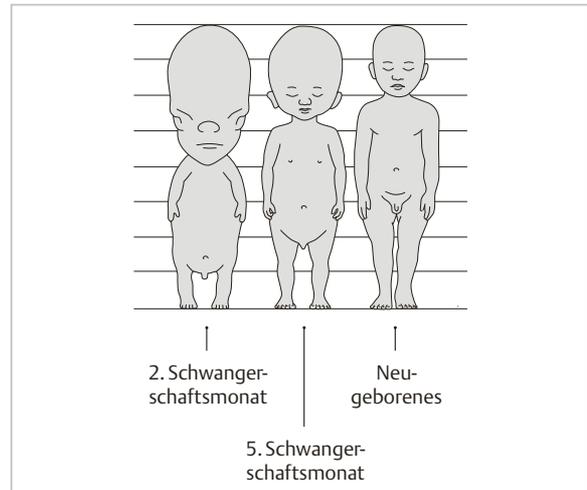


Abb. 1.10 Entwicklung der Körperproportionen bis zur Geburt. (Quelle: Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al. 2.1 Der menschliche Körper: Proportionen, Oberflächen und Körpergewichte. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U et al., Hrsg. Prometheus LernAtlas – Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018)

reflexartige Streckbewegungen aus. Es können aber auch schon isolierte Bewegungen einzelner Extremitäten beobachtet werden. Insgesamt ist die Dauer der Bewegungen kurz mit kurzen Pausen. Die Leber ist zunächst der Hauptort der Erythropoese, ab der 12. Woche übernimmt die Milz diese Aufgabe größtenteils. Die Urinproduktion der Nieren startet und der Fetus beginnt, Amnionflüssigkeit zu schlucken sowie Atembewegungen auszuführen. Die Leber fängt in der 12. Woche mit der Produktion der Galle an, die durch die Gallenwege in das Duodenum gelangt und dem Mekonium seine schwarzgrüne Färbung verleiht. Um die 12. Woche herum sind in fast allen Extremitätenknochen primäre Knochenkerne zu erkennen. Die fetale Herzfrequenz verringert sich in diesem Zeitraum auf etwa 155 Schläge/min.

1.4.3 13.–16. Woche

Auch in dieser Zeit erfolgt ein schnelles Längenwachstum des Feten. Der Kopf ist proportional schon deutlich kleiner als in der 12. Woche und nimmt in der 16. Woche etwa $\frac{1}{3}$ der Scheitel-Fersen-Länge ein. Die unteren Extremitäten sind im Verhältnis länger geworden. Der Fetus kann seine Extremitäten erstmalig koordiniert bewegen. Das Gesicht wird immer menschenähnlicher, die Augen sind nach vorne gerichtet und ab der 14. Woche treten langsame Augenbewegungen auf. Die Ohren sind nach kranial verlagert. Die Ossifikation ist so weit fortgeschritten, dass sie sonografisch deutlich zu erkennen ist. In diesem Zeitraum wird das Fruchtwasser überwiegend von den Nieren produziert. In den Ovarien weiblicher Feten

entwickeln sich die ersten Primordialfollikel. Darum kann eine sonografische Geschlechtsbestimmung im Allgemeinen in diesem Stadium durchgeführt werden. Die Lungenentwicklung befindet sich zu diesem Zeitpunkt am Ende der pseudoglandulären Phase (6.–16. Woche). Das heißt, die Verzweigung des Bronchialbaums ist bis zu den Bronchioli terminales fortgeschritten. Die zum Gasaustausch notwendigen Strukturen sind noch nicht vorhanden, sodass eine Atmung bzw. ein Gasaustausch zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich sind. Das Pankreas beginnt mit der Bildung der Hormone Insulin, Glukagon und Somatostatin. Ein Gestationsdiabetes der Mutter bedingt eine Vermehrung der insulinsezernierenden β -Zellen, um durch eine gesteigerte Insulinsekretion den Blutzuckerspiegel zu senken. Die Augen des Feten sind zwar noch geschlossen, durch die geschlossenen Lider kann das Auge aber bereits hell und dunkel unterscheiden.

1.4.4 17.–20. Woche

Das Wachstum des Feten verlangsamt sich etwas. Dennoch beträgt die Scheitel-Steiß-Länge am Ende der 1. Hälfte des intrauterinen Lebens etwa 15 cm, also die Hälfte der Länge beim Neugeborenen. In dieser Zeit spürt die Mutter die ersten Bewegungen des Kindes, die Extremitäten haben ihre endgültigen Proportionen. In dieser Zeit entwickeln sich auch Kopfhaut und Augenbrauen, an der Körperoberfläche ist die Lanugobehaarung ausgebildet. Die Vernix caseosa (sog. Käseschmiere), eine fettige weiße Substanz, überzieht die Haut und schützt diese vor der mazerierenden Wirkung der Amnionflüssigkeit. Sie besteht aus Wasser sowie dem Sekret fetaler Talgdrüsen, abgeschilferten Epithelzellen der Haut und Lanugohaaren. Die Ovarien enthalten zahlreiche Primordialfollikel, der Deszensus der Hoden beginnt. Die Frequenz der fetalen Atembewegungen nimmt zu. Durch die Aspiration von Amnionflüssigkeit wird ein Druckgefälle zwischen Lunge und Fruchtwasser erzeugt. Dieses Druckgefälle ist essenziell für die Verzweigungen des Bronchialbaums in der kanalikulären Phase (16.–26. Woche) der Lungenentwicklung. Ein ausgeprägtes Oligohydramnion bzw. ein Anhydramnion zu diesem Zeitpunkt z.B. aufgrund eines frühen vorzeitigen Blasensprungs oder einer beidseitigen Nierenfunktionsstörung bedingt die Ausbildung einer Lungenhypoplasie. In dieser Zeit beginnt der Fetus, erste Laute wahrzunehmen wie z.B. die maternale Darmperistaltik, die maternale Herzfrequenz und die vasalen Strömungsgeräusche. In dieser Phase der Entwicklung konnten auch erstmals seitenbezogene Bewegungsabläufe festgestellt werden. Es zeigen sich z.B. vermehrt das Inden-Mund-Nehmen des rechten Daumens sowie eine vermehrte Bewegung des rechten Armes. Die Dauer der Bewegungen wird zunehmend länger, die Ruhephasen zwischen den Bewegungsphasen betragen bis zur 20. Woche maximal 13 min. Der Fetus entwickelt ab diesem Zeitpunkt auch erstmalig unterschiedliche zirkadiane Bewegungsmuster.

1.4.5 21.–25. Woche

In der 2. Schwangerschaftshälfte nimmt das Gewicht des Feten beträchtlich zu. In dieser Phase hat der Fetus eine runzlige Haut, da das Unterhautfettgewebe noch nicht ausgebildet ist. Dadurch erhält der Fetus ein „greisenhaftes“ Aussehen. Die Augenlider beginnen nun, sich zu öffnen, und es treten erstmals schnelle Augenbewegungen auf. Blinzel- und Schreckreflexe können ausgelöst werden. Es beginnt die Sezernierung des Surfactant durch die Typ-II-Pneumozyten, aber erst in der späten Fetalzeit werden ausreichende Mengen für eine suffiziente Atmung erzeugt. Das Ende der kanalikulären Phase der Lungenentwicklung zu diesem Zeitpunkt ist gekennzeichnet durch die Entwicklung erster Sacculi terminales. In der 2. Schwangerschaftshälfte beobachtet man zunehmende Ruhephasen zwischen den Bewegungsphasen.

Eine Atmung ist nun bedingt möglich. In dieser Phase beginnt auch die theoretische Überlebensfähigkeit unter intensivmedizinischer Versorgung: Vor 22 + 0 SSW bestehen bis auf Einzelfälle keine reellen Überlebensmöglichkeiten, ab 24 + 0 SSW sind die Überlebenschancen behandelter Frühgeborener in diesem Alter so hoch, dass im Regelfall eine lebenserhaltende Therapie anzustreben ist.

Praxistipp

Im Bereich zwischen 22 + 0 und 23 + 6 SSW können Frühgeborene überleben, aber mit zum Teil erheblicher Morbidität. Deshalb sollte mit den Eltern eine gemeinsam zu findende und zu tragende Entscheidung über eine lebenserhaltende oder palliative Therapie getroffen werden.

1.4.6 26.–29. Woche

Es beginnt die sakkuläre Phase (26. Woche bis zur Geburt) der Lungenentwicklung mit der Ausbildung weiterer primärer Alveolen mit engem Kontakt zu den Kapillaren. Auch Atembewegungen und Körpertemperatur können vom gereiften Zentralnervensystem geregelt werden. Es bildet sich zunehmend subkutanes Fettgewebe, sodass die Hautfalten weitestgehend verschwinden. Der Fetus nimmt von nun an ca. 200 g in der Woche zu (► Abb. 1.11). Ab der 28. Woche findet die Blutbildung hauptsächlich im Knochenmark statt. Die Augenlider sind geöffnet, Lanugo- und Kopfbehaarung deutlich ausgeprägt. Der Fetus kann nun auch akustische Reize von außen registrieren. Er befindet sich die meiste Zeit (80–90 %) in einem Schlafzustand (Stadium 1F und 2F). Lediglich ca. 10 % des Tages sind durch einen ruhigen (Stadium 3F) oder aktiven Wachzustand (Stadium 4F) des Feten gekennzeichnet. In dieser Phase gelingt auch erstmalig eine Differenzierung zwischen dem ruhigen Schlafstadium 1F und dem aktiven Schlafstadium 2F des Feten: Das Auftre-

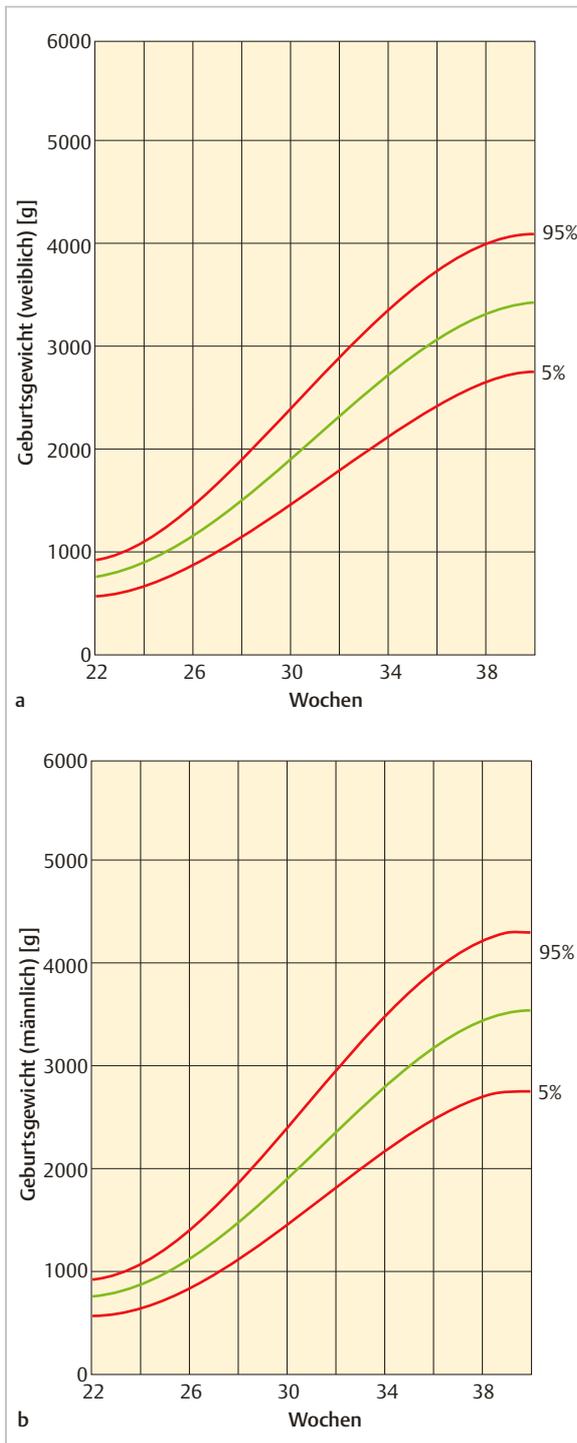


Abb. 1.11 Gewichtsentwicklung in der Fetalperiode.
a Gewichtsentwicklung eines weiblichen Fetus [3].
b Gewichtsentwicklung eines männlichen Fetus [3].

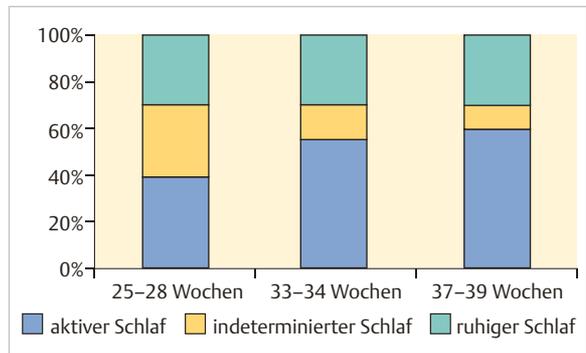


Abb. 1.12 Anteil der Schlafphasen am Gesamtschlaf mit zunehmendem Schwangerschaftsalter [1].

ten eines Non-REM-Tiefschlafs mit dem Ausbleiben von Kindsbewegungen und dem typischen Auftreten von eingeeengten Oszillationen bei ausbleibenden Akzelerationen in dem CTG kennzeichnen das Stadium 1F. Der aktive Schlaf (Stadium 2F) hingegen ist gekennzeichnet durch das Auftreten eines REM-Schlafes verbunden mit einer erhöhten Variabilität und Akzelerationen in dem CTG. Das Stadium 2F macht zu diesem Zeitpunkt ca. 40% der fetalen Schlafphase aus (► Abb. 1.12).

Praxistipp

Kinder, die in diesen Wochen (26.–29. SSW) geboren werden, haben unter intensivmedizinischer Versorgung sehr gute Überlebenschancen, da die Lungen nun prinzipiell zum Gasaustausch bereit sind. Die Durchführung einer Lungenreifeinduktion durch die Gabe von plazentagängigem Betamethason bzw. Dexamethason bei drohender extremer Frühgeburt führt zu einer signifikanten Prognoseverbesserung.

Ursächlich sind dafür u.a. eine gesteigerte Surfactant-Produktion und -Sekretion sowie eine Förderung der strukturellen Lungenausreifung, aber auch ein positiver Effekt auf die Ausreifungsprozesse anderer Organe wie Hirn, Darm und Harntrakt.

1.4.7 30.–34. Woche

Es erfolgt eine Abrundung der Körperform durch zunehmende Ausbildung des subkutanen Fettgewebes – die Haut wird rosig und glatt. Insgesamt zeigt sich in diesen Wochen eine starke Gewichtszunahme des Feten. In der 30. Woche kann der Lichtreflex der Pupillen ausgelöst werden. Die Entwicklung der Lungen ist durch die alveoläre Phase (32. Woche bis 8. Lebensjahr) gekennzeichnet, die sich zeitlich mit der sakkulären Phase überschneidet.

Diese Phase ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Differenzierung reifer Alveolen mit einer Vergrößerung der Oberfläche der Blut-Luft-Schranke.

1.4.8 35.–38. Woche

In der 35. Woche können Feten fest zugreifen und zeigen eine spontane Orientierung zum Licht. Zu diesem Zeitpunkt haben die einzelnen Organsysteme vollständige Funktionsfähigkeit. Das Nervensystem ist reif entwickelt und kann integrative Funktionen übernehmen. Die Kopfgröße beträgt zum Zeitpunkt der Geburt etwa $\frac{1}{4}$ der Scheitel-Fersen-Länge. Die Wachstumsrate verlangsamt sich bis zum Geburtstermin wieder etwas. Das Geburtsgewicht ist individuell sehr unterschiedlich und beträgt ca. 2800–4200 g bei männlichen Neugeborenen. Weibliche Neugeborene sind im Allgemeinen etwas leichter (s. ► Abb. 1.11). Bei reifen männlichen Neugeborenen ist der Deszensus der Hoden abgeschlossen und die Hoden befinden sich im Skrotum. Frühgeborene hingegen haben häufig einen Hodenhochstand. Die Schlafphasen des Feten sind charakterisiert durch zunehmende Phasen des aktiven Schlafes Stadium 2F (s. ► Abb. 1.12).

Quellenangaben

- [1] Peirano P, Algarin C, Uauy R. Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. *J Pediatr* 2003; 143: 70–79
- [2] Sadler WT. *Medizinische Embryologie*. 10. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003
- [3] Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA et al. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 2 to 42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15: 45–52

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [4] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin et al. S2k-Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit“, 2014. AWMF-Register Nr. 024–019. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019L_S2k_Fr%C3%BChgeburt_Grenze_Lebensf%C3%A4higkeit_2014-09-verlaengert.pdf (Stand: 11.11.2018)
- [5] De Vries JJP, Fong BF. Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 701–711
- [6] Kustermann A, Zorzoli A, Spagnolo D et al. Transvaginal sonography for fetal measurement in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 38–42
- [7] Mimiran M, Maas YGH, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 321–334
- [8] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embryologie*. 9. Aufl., München: Elsevier; 2013
- [9] Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. *Funktionelle Embryologie*. 4. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2012
- [10] Sadler WT. *Medizinische Embryologie*. 11. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008

1.5 Fetale Programmierung

Thorsten Braun

1.5.1 Historie

Die Idee einer umweltabhängigen Ontogenese und Phylogenese geht bis auf die Arbeiten von Lamarck zurück. Die konzeptionelle Grundlage der hormonabhängigen prä- und neonatalen Vorprogrammierung langfristiger Krankheitsrisiken wurde in den frühen 1970er-Jahren von dem Berliner Endokrinologen Günter Dörner an der Charité vorgestellt. Der Epidemiologe David Barker und der Biochemiker Nicholas Hales beobachteten den Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen im späteren Leben. Dank ihres vor allem auch wissenschaftspolitischen Engagements gelangte dieser Ansatz Ende der 1990er-Jahre vermehrt in den Fokus der Wissenschaft [1]. Peter Gluckman und Mark Hanson entwickelten die Match-Mismatch-Hypothese [14]: Sie schlugen das Prinzip der bereits in utero stattfindenden sog. prädiktiven Adaptation des sich entwickelnden Organismus auf unvorteilhafte Entwicklungsbedingungen als evolutionsbiologisch grundlegendes Prinzip vor [15]. Weltweit expandiert seither die Forschung auf dem Gebiet der Developmental Origins of Health and Disease, im Internet unter <https://dohadsoc.org/>, rasant.

Ein übergreifendes Konzept mit der sog. vegetativen Prägung wurde von Andreas Plagemann 2011 vorgestellt (► Abb. 1.13) [29]:

- Koordinierung der vegetativen Grundfunktionen des sich entwickelnden Organismus auf die jeweils herrschenden Bedingungen in sensiblen Entwicklungsfenstern [30],

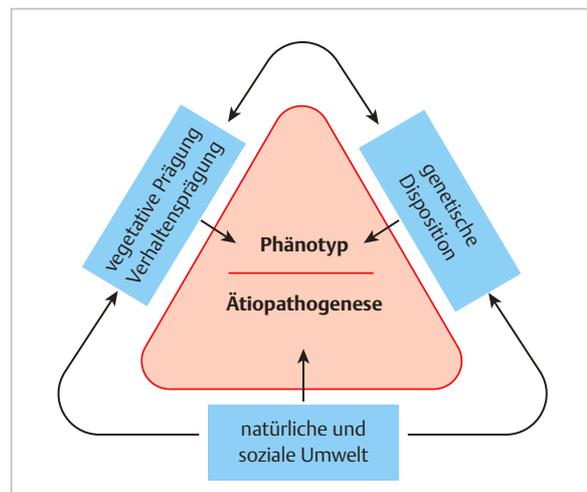


Abb. 1.13 Zusammenfassendes Konzept der vegetativen Prägung und perinatalen Programmierung. Konzept für die Determination von Phänotyp und Ätiopathogenese bzw. Krankheitsdispositionen. [30]

- nachhaltige Beeinflussung der fetalen Entwicklung durch suboptimale intrauterine Bedingungen wie z. B. maternale Unterernährung, aber auch Überernährung mit maternaler Adipositas, maternale Hypoxie, psychischer Stress möglich,
- große Bedeutung der fetalen endokrinologischen Anpassungen während der Schwangerschaft an die veränderte intrauterine Umgebung für das fetale Überleben und die langfristige Entwicklung,
- Anpassungen mechanistisch grundsätzlich auf epigenomischer und mikrostruktureller Ebene mit wichtiger Rolle der Plazenta,
- Nährstoffversorgung als limitierender Faktor für das intrauterine Wachstum (abhängig von der Plazentagröße, der Morphologie, der Blutversorgung, dem Vorhandensein von Transportermolekülen und der Fähigkeit der Plazenta, Nährstoffe selbst zu verstoffwechseln sowie Hormone zu produzieren, die den plazentaren, maternalen und fetalen Stoffwechsel und ihre Entwicklung beeinflussen),
- prinzipiell zahlreiche verschiedene plazentare Anpassungsmechanismen vorstellbar, mit denen die Plazenta im Schwangerschaftsverlauf auf exogene Einflüsse reagiert, um eine kontinuierliche Fetalentwicklung zu gewährleisten (► Abb. 1.14).

Merke

Der Zeitpunkt, an dem es zu Veränderungen der intrauterinen Umgebung kommt, ist entscheidend für die Art und das Ausmaß der gesundheitlichen Einschränkungen im Erwachsenenalter [27].

Das mögliche Spektrum der Spätfolgen ist breit und reicht von kardiovaskulären und stoffwechselbedingten Erkrankungen bis zur Ausbildung von malignen Tumoren im Erwachsenenalter [31]. Erkrankungen im höheren Lebensalter, assoziiert mit „perinataler“ Exposition [31]:

- Übergewicht, Adipositas, Essstörungen
- vermehrte Stressanfälligkeit
- Arteriosklerose, Myokardinfarkt, Schlaganfall
- Asthma, Atopien
- Depression, Schizophrenie
- maligne und benigne Tumoren
- ADHD bzw. kognitive Defizite

Der Geburtshelfer hat somit die große Chance, aber auch die Verantwortung, sich sowohl präkonzeptionell als auch während der Schwangerschaft dieser Thematik zu stellen. Er kann durch entsprechende Beratung und

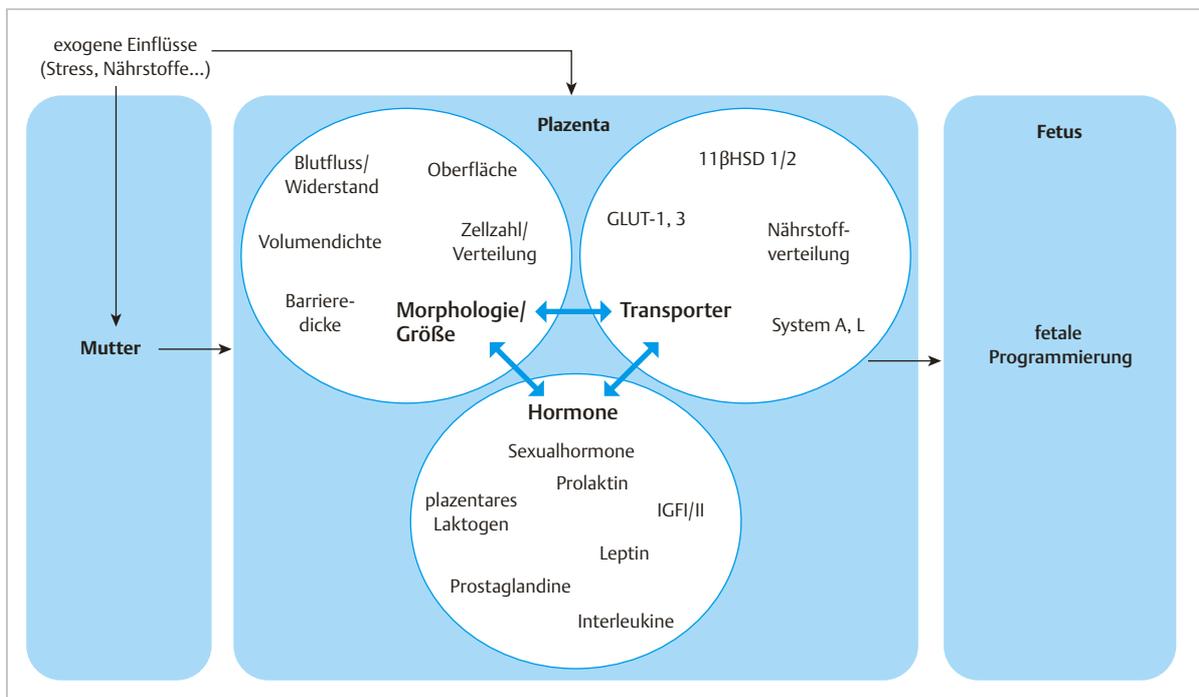


Abb. 1.14 Mechanismen der plazentaren Anpassung. [3].
 11βHSD = 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, GLUT = Glukosetransporte, IGF = insulinähnlicher Wachstumsfaktor

Handeln einer möglichen Fehlprogrammierung des Kindes und damit der Entwicklung von Erkrankungen im höheren Lebensalter vorbeugen. Beispielfhaft sollen daher im Folgenden anhand von 2 typischen geburtshilflichen Szenarien aus dem Klinikalltag die Risiken für die fetale Programmierung und mögliche Präventionsstrategien dargestellt werden.

1.5.2 Klinische Relevanz

Maternales Übergewicht bzw. Adipositas und Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes mit über 10% und das maternale Übergewicht sowie die maternale Adipositas in der Schwangerschaft mit über 30% Prävalenz stellen mit den sich daraus ableitenden Problemen für die Schwangerschaft die häufigsten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern dar [23]. Sowohl der Gestationsdiabetes als auch das maternale Übergewicht bzw. die Adipositas haben unmittelbare Folgen für die Schwangerschaft. Darüber hinaus sind beide im Sinne der fetalen Programmierung auch mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung von Erkrankungen im höheren Lebensalter assoziiert [7]. So konnte gezeigt werden, dass Nachkommen von Müttern, die zum Zeitpunkt der Konzeption selbst übergewichtig waren, im Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko tragen, selber ein Übergewicht zu entwickeln [13], häufiger unter kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden und vorzeitig zu versterben [32]. Insbesondere für den Gestationsdiabetes, oft als Folge des maternalen Übergewichts bzw. der Adipositas, konnte sowohl in epidemiologischen Studien als auch in klinisch-experimentellen und tierexperimentellen Untersuchungen ein eindeutiger Zusammenhang mit der fetalen Programmierung gezeigt werden [28]:

- Erhöhte maternale sowie fetale Blutglukosewerte und eine sich daraus entwickelnde Hyperinsulinämie in utero sowie zum Zeitpunkt der Geburt sind kausale Faktoren für die Fehlprogrammierung von Stoffwechselerkrankungen im Erwachsenenalter [28].
- Nachkommen von Müttern mit Gestationsdiabetes sowie schlecht eingestelltem Typ-1-Diabetes während der Schwangerschaft weisen ein erhöhtes Risiko für Adipositas im späteren Leben auf [33].
- Zudem nimmt abhängig von der maternalen Hyperglykämie und vor allem von der fetalen Hyperinsulinämie das Risikos für die Entwicklung von Diabetes im späteren Leben linear zu [12].
- Eine ähnliche Assoziation wurde auch für das maternale Übergewicht bzw. die Adipositas gefunden [8].
- Die Therapie des Gestationsdiabetes mit engmaschiger Einstellung der Blutglukosewerte unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums mittels serieller Biometrie-Kontrollen kann nachweislich ein übermäßiges Fetalwachstum mit Entwicklung einer fetalen Makrosomie verhindern [9].

- Somit kann sie auch die damit assoziierten Langzeitfolgen reduzieren [35].

Bei Interventionsprogrammen, die auf eine alleinige Modifikation des Lebensstils und der sportlichen Aktivität abzielen, sind die Effekte vergleichsweise enttäuschend gering. Es konnte bislang kein eindeutig positiver bzw. klinisch signifikanter Nutzen mit überzeugender Senkung der fetalen Makrosomieraten aufgezeigt werden [10]. Daten zu möglichen positiven Langzeiteffekten sind allerdings ausstehend. Dank der flächendeckenden Einführung des oGTT als Screening-Methode für die Entdeckung des Gestationsdiabetes lassen sich Schwangere besser glykämisch einstellen. Dadurch kann das Risiko für die Entwicklung einer fetalen Makrosomie und der daraus ableitbaren Folgen für die Langzeitentwicklung gesenkt werden.

Praxistipp

Ein Screening, intensives Monitoring sowie die entsprechende Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 sowie des Gestationsdiabetes können nachweislich die maternale und perinatale Morbidität senken [16]. Außerdem lässt sich durch das Screening, die Überwachung und die Behandlung von Schwangerschaftsdiabetes das Langzeitrisiko für Übergewicht, Fettleibigkeit sowie eine IGT im Erwachsenenalter senken. Das sollte daher unbedingt bei der Beratung und Behandlung der Schwangeren berücksichtigt werden.

Antenatale Glukokortikoidtherapie zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt

Glukokortikoide mit Kortisol als ihrem Hauptvertreter spielen bei der Organreifung und Differenzierung in der Schwangerschaft eine wichtige Rolle [19]. Eine physiologische Erhöhung von endogenen Glukokortikoidkonzentrationen kommt zu bestimmten Entwicklungszeitpunkten vor. Darüber hinaus können auch exogene Stressoren in der Schwangerschaft zu einer Erhöhung von endogenen Glukokortikoidspiegeln und zu einer „Fehlprogrammierung“ führen [3]. Im Rahmen der Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt oder in Form einer Dauertherapie beim adrenogenitalen Syndrom (Congenital adrenal Hyperplasia) wird der Fetus hohen exogenen Glukokortikoidspiegeln direkt ausgesetzt. Diese direkte Exposition hat unmittelbare klinische Relevanz. Im Jahr 2010 wurden weltweit etwa 15 Millionen Kinder zu früh geboren und rund eine Million dieser Kinder starb an den unmittelbaren Folgen der Frühgeburt [22]. Die Frühgeborenen leiden häufig unter Krankheiten wie dem RDS, das

sich aus der morphologischen und funktionellen Unreife der Lunge entwickeln kann. Das RDS allein ist für bis zu 60% der perinatalen Mortalität verantwortlich [34].

International werden jedoch unterschiedliche Empfehlungen zum Applikationszeitraum, zur Wahl des Glukokortikoids sowie zur Frage nach der Wiederholung der antenatalen Glukokortikoidtherapie bei Fortbestehen der Frühgeburt über mehr als 7 Tage nach Erstgabe von Glukokortikoid angeführt:

- optimale Dosierung der antenatalen Glukokortikoidtherapie, optimaler Zeitpunkt und die Frage der Wiederholung und der damit einhergehenden Dosiserhöhung weiterhin ungeklärt,
- derzeit Empfehlung einer Betamethasongabe 2×12 mg i. m. im Abstand von 24 h und einer Dexamethasongabe 4×6 mg i. m. im Abstand von 12 h [25].

Insbesondere die Wiederholung und damit die Erhöhung der Gesamtdosis bei Fortbestehen der drohenden Frühgeburt [21] oder bei Zwillingen [24] sind weiterhin Gegenstand intensiver Diskussionen [6]. Bis Ende der 1990er-Jahre war die repetitive Gabe von antenatalen Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion mit Wiederholungen alle 7 Tage nach dem 1. Betamethasonzyklus

gängige Praxis [5]. Hintergrund dafür waren tierexperimentelle Studien am Schaf, die eine maximale fetale Surfactant-Produktion erst nach über Wochen wiederholten Glukokortikoidgaben zeigten [20]. Zudem gab es In-Vitro-Untersuchungen an Zelllinien von Pneumozyten, in denen die durch Dexamethason stimulierte Surfactant-Protein-B-mRNA-Expression am Tag 8 nach Gabe wieder auf die Werte von nicht behandelten Kontrollen zurückging [37].

Insbesondere hohe exogene Glukokortikoiddosen im Rahmen der früher üblichen repetitiven Gabe von antenatalen Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion können aber erhebliche Langzeitfolgen haben (► Tab. 1.3). Dabei zeigen sich Unterschiede bezüglich des Geschlechts, der Tierespezies, des Stadiums der Organentwicklung und der Applikationsdauer. In einer Vielzahl von Tierespezies (Schaf, Ratte, Meerschweinchen und Primat) konnten nach antenataler Glukokortikoidgabe Veränderungen in der fetalen Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse nachgewiesen werden. Die Ausprägung variiert dabei in Abhängigkeit vom gewählten Präparat, vom Applikationszeitpunkt in der Schwangerschaft, von der Gesamtdosis sowie vom Geschlecht (► Tab. 1.4) [11].

Tab. 1.3 Assoziierte Effekte der antenatalen Glukokortikoidtherapie im Tiermodell und beim Menschen [5], [26].

Kategorien	Tier	Mensch
Fetalwachstum	Geburtsgewicht, Kopfumfang, Körperlänge usw. ↓	Geburtsgewicht, Kopfumfang, Körperlänge usw. ↓
Plazenta	Plazentagewicht ↓	Plazentabreite ↓
HPA-Achsen-Funktion	Beeinträchtigung ↑	Beeinträchtigung ↑
Verhalten	Fortbewegung, Leistungswille, Wahrnehmungsfähigkeit ↓	neuropsychiatrische und Verhaltensveränderungen ↑
Nerven	Nervenmyelinisierung ↓	–
Herz-Kreislauf-System	Hypertension ↑	Hypertension und fetale Herzfrequenzvariation ↑
Fruchtbarkeit/Fertilität	Fertilität ↑	–
Niere	Nephrene ↓	Nierenfunktion (GFR) ↓

GFR = glomeruläre Filtrationsrate, HPA-Achse = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Tab. 1.4 Vereinfachte Zusammenfassung der Auswirkungen der antenatalen Glukokortikoidexposition in der Früh- und Spätschwangerschaft auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse im Tiermodell Schaf.

Glukokortikoidexposition	In der Frühschwangerschaft	In der Spätschwangerschaft
Fetalperiode	HPA-Achsen-Aktivität ↑ (Zunahme der Kortisolkonzentration am Termin infolge vermehrter NNR-Aktivität) [2]	HPA-Achsen-Aktivität ↓ (7 Monate: weibliche Feten infolge verminderter Hypophysenaktivität) [17]
postpartal	HPA-Achsenaktivität ↓ (Abnahme der Kortisolkonzentration am Termin infolge vermehrter NNR-Sensitivität) [18]	HPA-Achsenaktivität ↓ (initial nach der Geburt HPA-Achsen-Hyperaktivität, im Alter von 3 Jahren HPA-Achsen-Hypoaktivität infolge verminderter NNR-Aktivität) [36]

HPA-Achse = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, NNR = Nebennierenrinde

Der Nutzen der antenatalen Glukokortikoidtherapie zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt bei Einlingsschwangerschaften ist unbestritten [34]:

- Senkung der Rate an nekrotisierender Enterokolitis um 54%,
- Senkung der Rate von Hirnblutungen um 46%,
- Senkung der Rate von neonatalen Infektionen innerhalb der ersten 48 h um 44%,
- Senkung der Rate des RDS um 34%,
- Senkung der Rate der neonatalen Mortalität um 31%,
- Verringerung der Notwendigkeit der stationären Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation um 20%.

Praxistipp

Allerdings sollte im Hinblick auf die möglichen fetalen Programmierungseffekte auf die Exposition gegenüber hohen Glukokortikoiddosen, d. h. wiederholte Glukokortikoidgaben, verzichtet werden.

Immerhin blieben bei Einlingsschwangeren 70% mehr als 7 Tage nach initialer Glukokortikoidbehandlung unentbunden, 48% wurden erst nach 34+0 SSW entbunden [4].

Es sollte daher nur für diejenigen eine Indikation zur Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden gestellt werden, bei denen tatsächlich eine Frühgeburt innerhalb der kommenden 7–19 Tage und vor 34+0 Schwangerschaftswochen stattfindet. Eine bessere Abschätzung der Notwendigkeit der antenatalen Lungenreifeinduktion mit Glukokortikoiden bei drohender Frühgeburt könnte eine kombinierte Untersuchung mit Einbeziehung der Anamnese, der klinischen Beschwerden, der transvaginalen sonografischen Zervixlängenmessung sowie der Bestimmung von biochemischen Markern wie z. B. fetalem Fibronektin oder PAMG-1 liefern.

1.5.3 Zusammenfassung

Die maternalen und intrauterinen Lebens- und Entwicklungsbedingungen sind nicht nur für das peripartale und perinatale Outcome von herausragender Bedeutung, sondern auch für das langfristige gesundheitliche Risiko des Kindes bezüglich einer Vielzahl von Störungen und Erkrankungen im späteren Leben. Vor allem sog. Distress (gestörte Kortisolwerte) und Disnutrition (gestörte Glukose- und Insulinwerte) sind dabei als wissenschaftlich fundierte Risikofaktoren zu nennen. Eine präventiv orientierte Geburts- und Perinatalmedizin sollte sich den damit verbundenen Chancen und Herausforderungen im Sinne des Faches, der werdenden Mütter und der Kinder stellen, praktisch und akademisch-wissenschaftlich.

Quellenangaben

- [1] Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ et al. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993; 306: 422–426
- [2] Braun T, Li S, Sloboda DM et al. Effects of maternal dexamethasone treatment in early pregnancy on pituitary-adrenal axis in fetal sheep. *Endocrinology* 2009; 150: 5466–5477
- [3] Braun T, Challis JR, Newnham JP et al. Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk. *Endocr Rev* 2013; 34: 885–916
- [4] Braun T, Sloboda DM, Tutschek B et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130: 64–69
- [5] Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K et al. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 977–979
- [6] Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD006764
- [7] Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2006; 113: 1126–1133
- [8] Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012; 35: 780–786
- [9] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–2486
- [10] Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g1285
- [11] Dunn E, Kapoor A, Leen J et al. Prenatal synthetic glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal regulation and pregnancy outcomes in mature female guinea pigs. *J Physiol* 2010; 588: 887–899
- [12] Franks PW, Looker HC, Kobes S et al. Gestational glucose tolerance and risk of type 2 diabetes in young Pima Indian offspring. *Diabetes* 2006; 55: 460–465
- [13] Gaillard R, Steegers EA, Duijts L et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension* 2014; 63: 683–691
- [14] Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305: 1733–1736
- [15] Gluckman PD, Hanson MA. Mismatch: the lifestyle diseases timebomb. Oxford, UK: University Press; 2008
- [16] Landon MB, Spong CY, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339–1348
- [17] Li S, Nitsos I, Polglase GR et al. The effects of dexamethasone treatment in early gestation on hypothalamic-pituitary-adrenal responses and gene expression at 7 months of postnatal age in sheep. *Reprod Sci* 2012; 19: 260–270
- [18] Li S, Sloboda DM, Moss TJ et al. Effects of glucocorticoid treatment given in early or late gestation on growth and development in sheep. *JDOHaD* 2013; 4 (2): 146–156
- [19] Li XQ, Zhu P, Myatt L et al. Roles of glucocorticoids in human parturition: a controversial fact? *Placenta* 2014; 35: 291–296
- [20] Loehle M, Schwab M, Kadner S et al. Dose-response effects of betamethasone on maturation of the fetal sheep lung. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 186 e1–7
- [21] McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P et al. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 187–194
- [22] March of Dimes, PMNCH, Save the Children et al. Born too soon: the Global Action Report on preterm birth. 2012
- [23] Melchior H, Kurch-Bek D, Mund M. The prevalence of gestational diabetes. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 412–418

- [24] Murphy DJ, Caukwell S, Joels LA et al. Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 483–488
- [25] NIH. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413–418
- [26] Plagemann A. „Fetal programming“ and „functional teratogenesis“: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 2004; 32: 297–305
- [27] Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav* 2005; 86: 661–668
- [28] Plagemann A. Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev* 2011; 87: 743–747
- [29] Plagemann A. Toward a unifying concept on perinatal programming: vegetative imprinting by environmentdependent biocybernetogenesis. In: Plagemann A, ed. *Perinatal programming – the state of the art*. Boston, USA: de Gruyter; 2011: 243–282
- [30] Plagemann A. Perinatale Programmierung, neuro-endokrine Epigenomik und präventive Medizin – das Konzept der vegetativen Prägung. *Naturwissenschaftl Rundsch* 2014; 67: 612–625
- [31] Plagemann A. Perinatale Programmierung, neuro-endokrine Epigenomik und präventive Medizin – das Konzept der vegetativen Prägung. *Nova Acta Leopoldina NF* 2014; 120: 197–225
- [32] Reynolds RM, Allan KM, Raja EA et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ* 2013; 347: f4539
- [33] Rijpert M, Evers IM, de Vroede MA et al. Risk factors for childhood overweight in offspring of type 1 diabetic women with adequate glycemic control during pregnancy: nationwide follow-up study in the Netherlands. *Diabetes Care* 2009; 32: 2099–2104
- [34] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454
- [35] Silverman BL, Metzger BE, Cho NH et al. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995; 18: 611–617
- [36] Sloboda DM, Moss TJ, Li S et al. Prenatal betamethasone exposure results in pituitary-adrenal hyporesponsiveness in adult sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E61–E70
- [37] Vidaeff AC, Ramin SM, Gilstrap LC 3rd et al. In vitro quantification of dexamethasone-induced surfactant protein B expression in human lung cells. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15: 155–159

1.6 Physiologie des mütterlichen Organismus und Anpassung an die Schwangerschaft

Janine Hoffmann, Holger Stepan

1.6.1 Genitalorgane und Mamma

Corpus uteri

Der Uterus erfährt in der Schwangerschaft eine deutliche, nicht symmetrische Größenzunahme, die vor allem den Fundus uteri betrifft. Sein Gewicht nimmt bis zur Geburt von ca. 30–120 auf 1000–1500 g zu. Die glatte Muskulatur des Uterus ist in einem 3-D-Scherengitter angelegt und erfährt durch die Dehnung östrogen- und progesteronvermittelt eine Hypertrophie und Hyperplasie. Es

kommt zur Zunahme der kollagenen und elastischen Fasern und in den inneren Schichten auch zu einer Ausdifferenzierung von undifferenzierten Bindegewebszellen zu glatten Muskelzellen: Nehmen die glatten Muskelzellen im nicht schwangeren Zustand nur 30–40% des Uterusvolumens ein, so sind es 50–55% in der Schwangerschaft. Zum Ende der Schwangerschaft hin bilden die glatten Muskelzellen Gap Junctions aus. Dadurch wird eine koordinierte Wehentätigkeit zur Geburt ermöglicht.

Im Zuge des Uteruswachstums und der Plazentation und mit dem Ziel, dem steigenden metabolischen und hämodynamischen Bedarf in der Schwangerschaft gerecht zu werden, erfährt das uterine arterielle und venöse Gefäßbett während der Schwangerschaft zahlreiche adaptive Modifikationen. Durch die Trophoblasteninvasion werden grundlegende Veränderungen an den zellulären Bestandteilen (Endothel, glatte Muskelzellen) und an der extrazellulären Matrix der uterinen Spiralarterien ausgelöst (Remodelling). Infolge von Hypertrophie und Hyperplasie, aber auch von Prozessen wie Apoptose, Entdifferenzierung und Migration, werden die Spiralarterien zunehmend gestreckt und die arteriellen Gefäßlumina um das 3- bis 4-Fache erweitert. Dadurch kann die erforderliche, drastische Steigerung der Uterusdurchblutung von 20–50 auf 450–800 ml/min bei Einlingsschwangerschaften und auf bis zu 1 l/min bei Zwillingschwangerschaften gewährleistet werden.

Merke

Die Trophoblasteninvasion bewirkt Remodelling-Prozesse, durch die die uterinen Spiralarterien in ein vaskuläres Niederdrucksystem umgewandelt werden. So kann ein ausreichend hoher uteriner und plazentarer Blutfluss gewährleistet werden. In der Doppler-Sonografie kann dieser als hoher diastolischer Flow dargestellt werden.

Infolge der Zunahme der uterinen Blutversorgung sind auch die Venen stark erweitert. Sie imponieren als prall gefüllte uterine und ovarielle, variköse Plexus.

Auch am Endometrium finden in der Schwangerschaft verschiedene, für die Implantation und Plazentation unabdingbare Veränderungen statt. Zunächst vom Corpus luteum graviditatis und später von der Plazenta werden hohe Progesteronkonzentrationen im Serum aufrechterhalten. Die aus den Stromazellen des Endometriums umgewandelten Prädezidualzellen der späten Sekretionsphase werden somit weiter zu großen epitheloiden, glykogen- und lipidhaltigen Dezidualzellen transformiert. In der frühen Implantationsphase gewährleisten diese zunächst die Ernährung des Embryos. Sie haben nicht nur eine nutritive Funktion, sondern sind auch an endokrinen (Bildung von Prolaktin, Relaxin, schwangerschaftsassoziiertem endometrialem α 1-Globulin) und immunologi-

schen Vorgängen (deziduale Makrophagen und natürliche Killerzellen) beteiligt. Somit haben sie wichtige regulatorische Aufgaben bei der Implantation und Trophoblasteninvasion [13], [16].

Isthmus uteri

Als „Isthmus uteri“ wird ein im nicht schwangeren Zustand ca. 1 cm breiter Abschnitt zwischen Cervix uteri und Corpus uteri bezeichnet. Dieser ist anatomisch und auch funktionell von Korpus und Zervix abzugrenzen. Er enthält weniger kontraktile, glatte Muskelfasern als der Korpusanteil und proliferiert signifikant geringer als dieser. Zusammen mit seinen Fasernetzen bildet der Isthmusbereich mit seinen ringförmig angeordneten glatten Muskelzellen an seinem kaudalen Pol den fibroelastischen Verschlussmechanismus des inneren Muttermunds. Gegen Ende der Schwangerschaft wird der Isthmusbereich als „unteres Uterinsegment“ bezeichnet und ist dann ca. 6–9 cm breit. Bei der Geburt bildet dieses untere Uterinsegment eine Funktionseinheit mit der Cervix uteri und somit den oberen Teil des Geburtskanals. Da die Proliferation der Muskulatur und auch deren kontraktile Eigenschaften im Isthmus geringer ausgeprägt sind als im Corpus uteri, kann das Corpus uteri durch Kontraktionen darüber den für die Zervixöffnung notwendigen Zug auf die Zervix ausüben.

Cervix uteri

Die Aufgabe der Cervix uteri während der Schwangerschaft ist es, die Frucht zu tragen und vor aufsteigenden Infektionen zu schützen. Für die Geburt muss sie sich dann erweichen und eröffnen, um sich danach wieder zu verschließen. Fein abgestimmte, hormongetriggerte Remodelling-Prozesse gewährleisten die Fähigkeit des zervikalen Gewebes, den wechselnden Anforderungen gerecht werden zu können.

Histologisch besteht die Cervix uteri zu 85–90% aus einem dichten Bindegewebsnetz aus Kollagenfasern (Typ I und III), das in eine visköse Grundsubstanz aus Proteoglykanen, Glukosaminoglykanen (vor allem Hyaluronsäure) und Mukopolysacchariden eingebettet ist. Zelluläre Komponenten wie Fibroblasten und glatte Muskelzellen machen nur einen geringen Anteil (ca. 10%) aus.

Über den prozentualen Anteil der einzelnen zellulären und nicht zellulären Bestandteile sowie über deren Anordnung, Struktur und die Art der Vernetzung der Bindegewebskomponenten können die Gewebeeigenschaften der Zervix hormonabhängig (z. B. durch Östrogen, Dehydroepiandrosteron, Prostaglandin) und durch immunologische Faktoren (z. B. die Zytokine Interleukin 1 und 8) verändert werden. Auf diese Weise kann eine Anpassung des Gewebes an die entsprechenden Anforderungen vor, während und nach der Schwangerschaft sowie unter der Geburt erfolgen [28].

Merke

Eine besondere Bedeutung hat dabei der Wasseranteil des Gewebes, der im Verlauf der Schwangerschaft von 75–80% im 1. Trimenon auf 85% am Geburtstermin zunimmt [28]. Die verstärkte Hydratisierung und Vaskularisation bedingen bereits in der Frühschwangerschaft eine livide Verfärbung und Erweichung der Cervix uteri.

Auch der Anteil der kollagenen Fasern sowie deren Struktur, Vernetzung und zonale Anordnung um den Zervikalkanal werden im Rahmen des Remodelling angepasst. Für die Funktion der Zervix als Halteapparat sind die bindegewebigen Bestandteile bedeutsamer als die glatten Muskelzellen. Ab ca. 4 Wochen vor dem Termin desorganisiert sich das Kollagengeflecht hormonabhängig und es kommt zur Reifung und Verkürzung der Zervix. Die Zervixreifungsphase endet bei einer Muttermundweite von 2–3 cm und geht in die aktive Phase der Geburt über. Über eine Herunterregulation von Progesteronrezeptoren kommt es zu einem katabolen Proteoglykanmetabolismus und zu einem signifikanten Anstieg der Hyaluronkonzentration mit konsekutiver Hydratation des Gewebes bei gleichzeitiger Verminderung des Kollagengehalts. Diese Veränderungen sind am Konsistenzwechsel der Zervix erkennbar (klinisch: Zervix-Scores, z. B. Bishop-Score). Die Muttermundseröffnung unter der Geburt ähnelt einer entzündlichen, zytokinvermittelten Reaktion des Gewebes mit Migration, Infiltration und Degranulation neutrophiler Granulozyten, Freisetzung von Proteasen (vor allem Kollagenasen) und Degradation der extrazellulären Matrixbestandteile [28].

Die Barrierefunktion der Zervix und der Schutz vor ascendierenden Keimen werden durch einen Schleimpfropf unterstützt. Dieser wird von den stark proliferierten, papillären Drüsen der zervikalen Schleimhaut gebildet und dichtet den Zervikalkanal ab.

Merke

Ein häufiges Phänomen in der Schwangerschaft ist die Verlagerung der Zervikalschleimhaut nach außen (Schwangerschaftsektropium), die auch eine deziduale Umwandlung mitmachen kann. Kontaktblutungen aus dem Schwangerschaftsektropium gehören zu den häufigsten Blutungsursachen in graviditate.

Ovarien

In der Schwangerschaft vergrößern sich die Ovarien. Die Stromazellen hypertrophieren und werden zum Teil dezidual umgewandelt. Auch das Corpus luteum graviditatis

nimmt bis zur 8. SSW an Größe zu, bis zu einem Durchmesser von 5 cm. Schwangerschaftsinduziert kommt es zudem zu einer gesteigerten Perfusion und Vasodilatation der ovariellen Venen.

Die Funktion des Ovars wird durch das Corpus luteum graviditatis bestimmt. Im Zentrum des Corpus luteum sammelt sich Flüssigkeit an, die Thekaluteinzellen hypertrophieren und die Granulosaluteinzellen bekommen Vakuolen. Beide produzieren Östrogene und Gestagene, insbesondere das sog. Schwangerschaftsschutzhormon Progesteron. Nach der 8.–12. SSW degeneriert das Corpus luteum graviditatis langsam und seine endokrine Funktion wird nach und nach von Trophoblasten und später von der Plazenta übernommen.

Auch wenn die Follikulogenese in den meisten Fällen ruht, läuft die Reifung zum Sekundär- und Tertiärfollikel bei der Hälfte der untersuchten Fälle weiter. Eine Ovulation findet in der Schwangerschaft nicht statt.

Mammae

Die Größenzunahme der Mammae während der Schwangerschaft ist vor allem durch eine Hypertrophie der Alveoli bei gleichzeitiger Reduktion des Fett- und Bindegewebes bedingt. Oft sind bereits früh Knötchen tastbar. Es besteht ein vermehrtes Spannungsgefühl der Brust, das häufig auf eine eingetretene Schwangerschaft aufmerksam macht. Nicht nur an der Bauchhaut, sondern auch an den Mammae kommt es infolge steigender Kortisolkonzentrationen und Dehnung zu anfänglich rötlichen, später bläss-weißlichen Striae distensae. Subkutane Venen treten deutlicher hervor. Mamillen und Areola zeigen eine Hyperpigmentation.

Im 2. Trimenon bedingt der Einfluss von Östrogenen und Progesteron das weitere Wachstum und die weitere Ausdifferenzierung des Drüsenparenchyms. Die Alveolen vergrößern sich zunehmend und weisen gegen Ende der Schwangerschaft ein großes Lumen sowie ein sekretorisches Epithel mit vergrößerten apokrinen Drüsenzellen auf. Die Ausführungsgänge der Milchdrüsen (Ductus lactiferi) entfalten und vergrößern sich ebenfalls bis zum 3. Trimenon. Zu diesem Zeitpunkt kann bereits gelbliche Vormilch (Kolostrum) austreten. Während der Schwangerschaft wird die Laktation über die Inhibition der Prolaktinfreisetzung aus der Adenohypophyse durch die hohen Östrogenspiegel noch weitestgehend gehemmt.

Die Laktation setzt direkt nach der Geburt ein. Durch den Wegfall der Plazentasteroide wird Prolaktin in großen Konzentrationen freigesetzt und kann seine sekretorische Wirkung entfalten. Auch das Hormon Oxytocin wird nun aus dem Hypophysenhinterlappen sezerniert und stimuliert die myoepitheliale Zellschicht der Alveolen zur Kontraktion mit Entleerung der Milch in das duktales System. In den ersten 3 Tagen wird das Kolostrum produziert, das neben Lipidtropfen auch zahlreiche immunologische Zellen enthält. In den folgenden Tagen

kommt es zum Milcheinschuss und zur Laktation einer Übergangsmilch, die auch Proteine, Milchzucker, Ionen und Antikörper enthält. Reife Frauenmilch wird erst ab dem 14. Wochenbetttag sezerniert.

Merke

Es gibt keinen direkten Zusammenhang zwischen der Größe des Drüsenkörpers der Mammae und der Milchbildungskapazität.

1.6.2 Kardiovaskuläres System

Das kardiovaskuläre System ist das extragenitale Organsystem, das während der Schwangerschaft die gravierendsten Veränderungen erfährt. Die wesentlichen kardiovaskulären und hämodynamischen Veränderungen sind in ► Tab. 1.5 dargestellt. Diese Anpassungsvorgänge beginnen früh in der Schwangerschaft und erreichen ein Maximum um die 20. SSW herum, um dann bis zum Geburtstermin relativ konstant zu bleiben. Die Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens in Verbindung mit den erheblichen hämodynamischen Veränderungen ist aufgrund des gesteigerten Nahrungs- und Sauerstoffbedarfs eine wichtige Voraussetzung in der Schwangerschaft. Sie garantiert nicht nur die adäquate Versorgung der fetoplazentaren Einheit und der mütterlichen Organe, sondern wirkt auch dem peripartalen Blutverlust im Sinne einer protektiven Hypervolämie entgegen.

Cave

Die physiologischen kardiovaskulären Anpassungsvorgänge können zu Beschwerden der Schwangeren führen, die nicht im Sinne verschiedener Herzerkrankungen fehlinterpretiert werden dürfen. Vorbestehende kardiale Erkrankungen können jedoch verstärkt werden und dekomensieren.

Blutdruck

Das Blutdruckverhalten resultiert aus den hämodynamischen Veränderungen in der Schwangerschaft (s. ► Tab. 1.5). Ein physiologischer Blutdruckabfall im 1. Trimenon ist mit einer normalen Entwicklung des Blutdrucks im Schwangerschaftsverlauf assoziiert. Die oberen Referenzwerte und Schwankungen der Blutdrucknormalwerte im Verlauf der Schwangerschaft werden auch bei gesunden Schwangeren von Faktoren wie BMI, Nikotinabusus und Parität beeinflusst [18]. Die zirkadiane Blutdruckschwankung bleibt erhalten.

Tab. 1.5 Übersicht über die wesentlichen hämodynamischen Veränderungen in der Schwangerschaft [15], [18].

Parameter	Veränderungen	Bemerkungen
Blutvolumen	Zunahme um ca. 30 %: <ul style="list-style-type: none"> • Plasmavolumen um ca. 40 % • Erythrozytenvolumen um ca. 20 % konsekutiv: • Senkung des Hämatokritwerts von 40 auf 33 % • Senkung des Hämoglobinwerts von 135 g/l (84 mmol) auf 115 g/l (71 mmol/l) 	Zunahme hauptsächlich in der 2. Schwangerschaftshälfte (maximal 28.–34. SSW)
Herzzeitvolumen	Zunahme um 30–40 %	Beginn des Anstiegs in den ersten Wochen
Herzfrequenz	Zunahme um ca. 15–20 Schläge/min	–
Schlagvolumen	Zunahme um ca. 10 %	–
mittlerer arterieller Blutdruck	ab 1. Trimenon Abfall: <ul style="list-style-type: none"> • systolisch um ca. 12 mmHg (112 ± 9 mmHg) • diastolisch um ca. 10–20 mmHg (64 ± 7 mmHg) ab Mitte der Schwangerschaft Anstieg auf normale Werte bis zur Geburt	der Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks wird stärker vom diastolischen Blutdruck geprägt
peripherer Gefäßwiderstand	reduziert in der gesamten Schwangerschaft	–
Venendruck	durch Kompression in den Beinen bis auf 25 mmHg erhöht	mögliche Ursache für Varizen, Ödeme der unteren Extremität, Hämorrhoiden

SSW = Schwangerschaftswoche

Cave

Ein inadäquater Abfall bzw. erhöhte Blutdruckwerte im 1. Trimenon erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (Hinweise im Mutterpass).

Der Blutdruck von Schwangeren mit chronischer Hypertonie zeigt während der Gravidität ein vergleichbares Verhalten wie bei gesunden Frauen [18]. Deswegen kann die antihypertensive Therapie bei einem Teil dieser Schwangeren sogar pausiert werden. Die zirkadiane Rhythmik des Blutdrucks ist bei Patientinnen mit hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft gestört.

Blutvolumen

Die Herabsetzung des systemischen Gefäßwiderstands mit Tonusabnahme der glatten Gefäßmuskulatur bereits zu Beginn der Schwangerschaft führt zur Gefäßdilatation und reaktiv infolge der zunächst relativen Verminderung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die Folge ist eine gesteigerte Rückresorption von Natrium und Wasser (Nettoretention von Natrium in der Schwangerschaft: ca. 950 mg). Durch den resultierenden Anstieg

hauptsächlich des Plasmavolumens (s. ► Tab. 1.5) kommt es zur Hämodilution und zusätzlich zu Veränderungen der rheologischen Bluteigenschaften mit Abnahme der Blutviskosität [7], [26].

Die überproportionale Zunahme des Plasmavolumens gegenüber dem Erythrozytenvolumen bedingt eine physiologische Schwangerschaftsanämie und eine sekundär gesteigerte Erythropoese als Anpassungsvorgang an den gesteigerten Sauerstoffbedarf des Feten und der mütterlichen Organe. Sie wirkt der Hyperkoagulabilität in der Schwangerschaft kompensatorisch entgegen.

Merke

Das Ausbleiben der Hämodilution und der physiologischen Schwangerschaftsanämie (Hinweise im Mutterpass) gilt als Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Präeklampsie und/oder einer IUGR.

Kardiale Anpassungsvorgänge

Das Herz passt sich der hyperdynamischen Kreislauftsituation durch exzentrische Remodelling-Prozesse an. So vergrößert sich der linke Vorhof als Anpassung an die vergrößerte Vorlast. Der linke Ventrikel dilatiert entlang sei-

ner kurzen Achse, sodass er eine eher kugelige Konfiguration annimmt. Dies führt über die vergrößerte Wandspannung gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus zur myokardialen Kontraktilitätssteigerung. Zusätzlich wird die Kontraktilität des Herzes durch eine vornehmlich linksventrikuläre und septale Myokardhypertrophie erhöht. Auch das Volumen des rechten Herzes steigt während der Schwangerschaft signifikant an. Eine konsekutiv auftretende, segmentale linksventrikuläre und auch rechtsventrikuläre diastolische Dysfunktion kann bei fast 30 % aller Schwangeren beobachtet werden, bildet sich aber nach der Schwangerschaft wieder zurück [19].

Praxistipp

Die kardiovaskulären Anpassungsvorgänge in der Schwangerschaft können Symptome wie paroxysmale Tachykardien (Herzrasen) oder Palpitationen durch monotopie ventrikuläre Extrasystolen hervorrufen. Auskultationsbefunde wie Arrhythmien oder Systolika (in 10–20 % der Fälle) haben als physiologische Befunde keine klinische Relevanz. Um eine zugrundeliegende Herzkrankung (bei ca. 1 % aller Schwangeren) im Zweifelsfall sicher auszuschließen, oder bei vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen sollte eine kardiologische Untersuchung empfohlen werden.

Unter der Geburt kommt es zu einer zusätzlichen kardiovaskulären Belastung mit einer im Vergleich zum Status vor Wehenbeginn weiteren Steigerung des Herzminutenvolumens um ca. 50 %.

Die Normalisierung der kardiovaskulären Veränderungen beginnt direkt postpartal mit Erreichen des präkonzeptionellen Status innerhalb von 2–4 Wochen nach der Geburt.

Systemischer Gefäßwiderstand

Er errechnet sich aus dem Blutdruck und dem Herzminutenvolumen und fällt bereits in der Frühschwangerschaft ab, mit leichtem Anstieg gegen Ende der Gravidität. Der physiologische Hintergrund des herabgesetzten Gefäßwiderstands ist komplex: Unter anderem spielen die herabgesetzte Reagibilität des Gefäßsystems auf Vasopressoren wie Angiotensin II und Noradrenalin, eine vermehrte endotheliale Prostazyklinsynthese, eine erhöhte Stickstoffmonoxidproduktion sowie eine reduzierte Aortensteifigkeit eine maßgebliche Rolle.

Venensystem

Der Venendruck ist in der Schwangerschaft an der oberen Normgrenze (4–8 cmH₂O), steigt allerdings im Bereich der unteren Körperhälfte im 3. Trimenon bis auf 10–25 cmH₂O an. Diese Erhöhung des Venendrucks, das Ab-

sinken des onkotischen Druckes um ca. 18 % gegen Ende der Schwangerschaft und die Wasserretention führen vor allem an der unteren Extremität physiologischerweise zu Ödemen. Gleichzeitig kann es bei vorbestehenden Varizen zu einer Verstärkung, aber auch zu einer neu auftretenden Stammvarikosis der Beine sowie einer ausgeprägten Varikosis der Vulva, der Vagina und der rektalen Venenplexus (Hämorrhoiden) kommen. Die lokale Stase in den unteren Extremitäten bei ausgeprägter Varikosis gilt als zusätzlicher Prädispositionsfaktor für die Entstehung von Thrombosen in der Schwangerschaft. Infolge der Vasodilatation ist die Durchblutung der Haut in der Schwangerschaft um 15–20 % erhöht.

Merke

Aufgrund der gesteigerten Vasodilatation können Schwangere auch von Symptomen wie Schweregefühl der Beine, Überwärmung bzw. Wärmegefühl oder Parästhesien der unteren Extremitäten und auch Beschwerden einer orthostatischen Dysregulation belastet sein. Die Veränderungen bilden sich im Allgemeinen (in mehr als 90 % der Fälle) nach dem Wochenbett vollständig zurück.

1.6.3 Respiratorisches System

Unter Progesteroneinfluss kommt es zu typischen Schleimhautveränderungen mit Hyperämie und Ödemen. Zudem sind die glanduläre Sekretion, die Phagozytenaktivität und der Mukopolysaccharidanteil erhöht. Diese Veränderungen führen bei bis zu 40 % der Schwangeren zu einer laufenden und verstopften Nase (**Rhinopathia gravidarum**). Die Rhinopathia gravidarum hat keinen direkten Krankheitswert, kann aber z. B. durch schlafassozierte Atemstörungen oder eine ventilatorische Hypoosmie dennoch zu relevanten Beschwerden der Schwangeren führen. Ihre Ursache und die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind bisher nicht genau geklärt. Bekannte Risikofaktoren sind Rauchen, Allergien, Infektionen und ein häufiger Gebrauch topischer Vasokonstriktiva. Eine Besserung ist spontan nach der Geburt zu erwarten.

Während der Schwangerschaft sind der Sauerstoffbedarf und somit auch die Kohlendioxidproduktion um etwa 20–30 % gesteigert. Die anatomischen Veränderungen infolge des zunehmenden Größenwachstums des Uterus und des dadurch bedingten Zwerchfellhochstands um ca. 4 cm bedingen eine Abnahme des expiratorischen Reservevolumens (um 10–20 %), des Residualvolumens (um 7–20 %) und der funktionellen Residualkapazität (um 10–25 %) (► Abb. 1.15). Die Zunahme des transversalen Thoraxdurchmessers (um ca. 2,1 cm), des subkostalen Winkels (68,5° im 1. Trimenon bis 103,5° im 3. Trimenon) und der Interkostalabstände sind wichtige anatomische

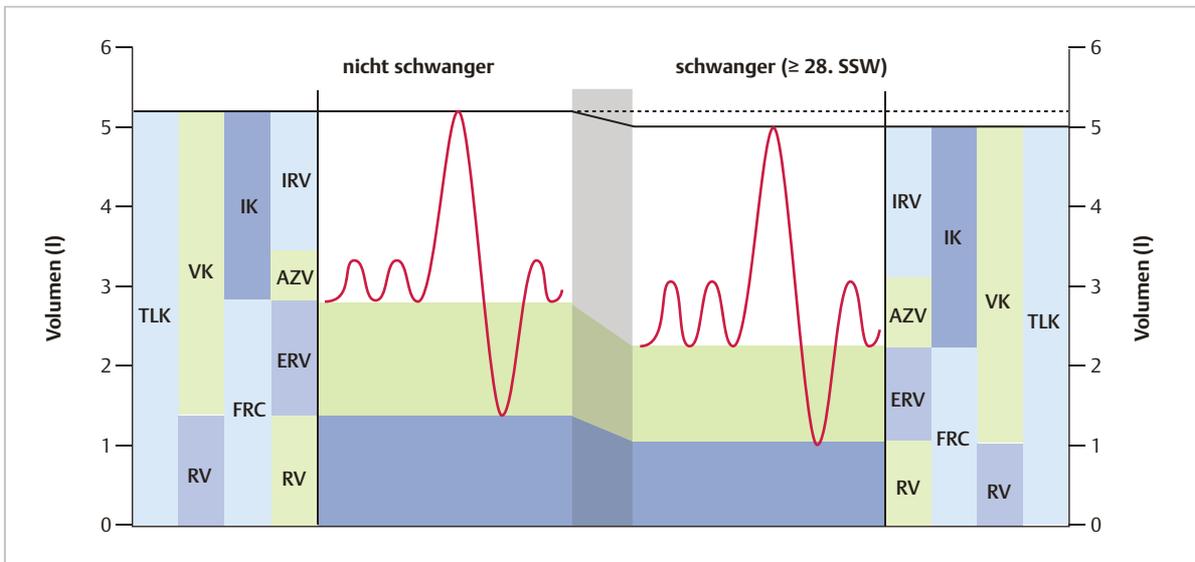


Abb. 1.15 Anpassungsvorgänge der Atmung in der Schwangerschaft. [10]

AZV = Atemzugvolumen, ERV = expiratorisches Residualvolumen, FRC = funktionelle Residualkapazität, IK = inspiratorische Kapazität, IRV = inspiratorisches Residualvolumen, RV = Residualvolumen, TLK = totale Lungkapazität, VK = Vitalkapazität

Tab. 1.6 Physiologische Veränderungen in der Blutgasanalyse während der Schwangerschaft [3], [17], [23], [25].

Parameter	Nicht schwanger	Schwangerschaft	
		1. Trimenon	3. Trimenon
pH	7,35–7,45	7,42–7,46	7,43
paO ₂ (mmHg)	90–100	105–106	101–106
paCO ₂ (mmHg)	35–40	28–29	26–30
Serumkonzentration HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	20–28	18	17
Base Excess (mmol/l)	+2 bis -2	keine Änderungen	keine Änderungen

HCO₃⁻ = Bikarbonation, paCO₂ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck, paO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck

Kompensationsmechanismen. Die Brustatmung überwiegt. Des Weiteren kann der Sauerstoffmehrabbedarf in der Schwangerschaft über verschiedene atemphysiologische Adaptationsmechanismen gewährleistet werden:

- Die Kohlendioxidempfindlichkeit des Atemzentrums wird gesteigert.
- Die Atmung vertieft sich (Steigerung des Atemzugvolumens um 30–35 %).
- Die alveoläre Ventilation nimmt stark zu (um 50–70 %).
- Die Atemfrequenz erhöht sich minimal.
- Es kommt zu einer Hyperämisierung.

Aufgrund der physiologischen Hyperventilation kommt es zu einer gesteigerten Sauerstoffaufnahme (um 20–40 %). Es resultiert eine milde, vollständig renal kompenzierte respiratorische Alkalose mit Zunahme der Sauerstoffsättigung und des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks sowie mit Abnahme der arteriellen Kohlendioxidkonzentration und des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks (► Tab. 1.6).

Der dezente pH-Anstieg und die damit verbundene Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve sind in der Schwangerschaft nicht nur normal, sondern eine wichtige Voraussetzung für die ausreichende Versorgung des Feten. Sie bedingen eine Zunahme der Affinität des

maternalen Hämoglobins zu Sauerstoff (Bohr-Effekt). Das fetale Hämoglobin hat im Vergleich zum mütterlichen Hämoglobin eine stärkere Sauerstoffbindungskraft. Deshalb sind zum einen das ausreichende Sauerstoffangebot durch die Mutter und zum anderen ein ausreichender plazentarer, fetomaternaler Sauerstoffaustausch gewährleistet. Die höhere Sauerstoffbindungskraft des fetalen Blutes resultiert

- aus dem höheren Hämoglobingehalt des fetalen Blutes (170 g/l versus maternal 110 g/l),
- aus der erhöhten Sauerstoffaffinität des fetalen Hämoglobins (230 ml Sauerstoff pro l versus maternal 160 ml Sauerstoff pro l) sowie
- aus der geringeren Bindung von 2,3-Diphosphoglyzerat durch die γ -Ketten des fetalen Hämoglobins (β -Ketten des Erwachsenenhemoglobins binden verstärkt 2,3-Diphosphoglyzerat; 2,3-Diphosphoglyzerat mindert die Sauerstoffaffinität) in den Erythrozyten. Das erleichtert wiederum die Sauerstoffabgabe.

Während der Geburt kann das Atemminutenvolumen bis zu 90 l/min betragen und das Atemzugvolumen bis zu 2,25 l. Das verstärkt die physiologische Hyperventilation der Schwangeren bei der Geburt noch weiter.

Die Sauerstoffaufnahme verdoppelt sich während der Geburt und kann sich unter Wehen bis auf 750 ml/min verdreifachen. Die resultierende respiratorische Alkalose der Mutter unter der Geburt kann beim Neugeborenen eine paradoxe fetale Azidose auslösen.

Merke

Fast die Hälfte aller Schwangeren klagt über Dyspnoe im 1. Trimenon und ca. 75 % im 2. und 3. Trimenon. In 0,4–4,0 % der Fälle kann eine Dyspnoe jedoch auch ein Symptom einer zugrundeliegenden maternalen Erkrankung sein (z. B. pulmonale, kardiale oder hämatologische Ursache).

1.6.4 Niere und Harntrakt

Niere

Über die Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie des Blutdrucks sind die Nieren maßgeblich an den Adaptationsmechanismen des kardiovaskulären Systems beteiligt.

Unter dem Einfluss von Relaxin kommt es zur Bildung von Endothelin, das, durch Stickstoffmonoxid vermittelt, die Vasodilatation der renalen Arterien bedingt. Die in der Schwangerschaft notwendige Dilatation der renalen Arterien kann über die Entwicklung einer relativen Resistenz für Angiotensin II gewährleistet werden, auch wenn das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System verstärkt akti-

viert ist. Als Folge des erhöhten Herzzeitvolumens und der Zunahme der renalen Vasodilatation nimmt die Nierenperfusion um bis zu 80 % zu. Begünstigt durch die Plasmavolumenexpansion steigt der effektive renale Plasmafluss um 60–80 %. Aufgrund des zusätzlich erniedrigten onkotischen Druckes steigt die glomeruläre Filtrationsrate bis zum Ende des 1. Trimenons um etwa 25 % und am Ende der Schwangerschaft mit einem Maximum in der 32. SSW um bis zu insgesamt 50 % an [11].

Für Natrium resultieren eine erhöhte glomeruläre Filtration und eine verminderte Absorption. Dem vermehrten Natriumverlust wirkt jedoch der um das 5-Fache erhöhte Aldosteronspiegel entgegen. Dadurch wird eine gesteigerte tubuläre Rückabsorption erwirkt und der natriuretische Effekt von Progesteron ausgeglichen.

Merke

Aus den genannten Veränderungen resultiert eine in der Schwangerschaft physiologische Polyurie.

Die gesteigerte glomeruläre Glukosefiltration bei unveränderter Glukoseabsorption in den proximalen Tubuli und geringer in den Sammelrohren kann eine physiologische renale Glukosurie bedingen. Bei normalen Blutzuckerwerten ist eine Glukosurie von 1–10 g/Tag als normal anzusehen.

Praxistipp

Bei wiederholtem Nachweis einer Glukosurie im Teststreifen (Erfassung einer Glukosurie ab ca. 40 mg/dl bzw. eines Blutzuckerüberschusses ab ca. 10 mmol/l [180 mg/dl]) sollten ein Glukosetoleranztest durchgeführt und ein Gestationsdiabetes ausgeschlossen werden. Die erhöhten Glukosemengen im Urin können die Ausbildung von Harnwegsinfekten in der Schwangerschaft begünstigen.

Die verstärkte glomeruläre Filtration bedingt auch eine vermehrte Filtration von Proteinen, insbesondere niedermolekularer Albumine. Eine Proteinurie von bis 300 mg/Tag gilt als normal. Die Gesamtkonzentration von Protein im Urin übersteigt im Normalfall jedoch nicht die obere Normwertgrenze. Darüber hinaus ist die Aminosäurefiltration in der Schwangerschaft gesteigert. Bei einem optimalen Ernährungsstatus bleibt der vermehrte Verlust von Aminosäuren aber ohne klinische Relevanz.

Praxistipp

Bei etwa 20 % der Schwangeren ist die tubuläre Rückabsorption der Proteine unzureichend, sodass eine „physiologische“ Schwangerschaftsproteinurie entsteht. Klinisch wichtig ist die Abgrenzung von einer „pathologischen“ Proteinurie bei Präeklampsie. Der Nachweis von mehr als einer Spur (+) Eiweiß im Urin-schnelltest ist als suspekt einzustufen und erfordert die Messung der quantitativen Eiweißausscheidung im 24-h-Sammelurin bzw. die Messung des Protein/Kreatinin-Verhältnisses.

Bei einer Präeklampsie vermindert sich die glomeruläre Filtration von Natrium und die erhöhte tubuläre Reabsorption von Natrium und Wasser begünstigt die Entwicklung von Ödemen. Von klinischer Relevanz ist die Veränderung folgender Nierenparameter:

- Anstieg der Kreatinin-Clearance,
- Senkung der Kreatininspiegel (unter 1,0 mg/dl),
- Erniedrigung der Harnsäurespiegel infolge erhöhter tubulärer Sekretion im 1. und 2. Trimenon,
- Grenzwert vor der 32. SSW bei 3,6 mg/dl, ab der 32. SSW bei 5,0 mg/dl,
- Verminderung der Kalziumspiegel infolge erhöhter Ausscheidung (Kalziurie).

Rechts ausgeprägter als links (anatomischer Verlauf des rechten Ureters!), dilatieren die Nierenkelche, das Nierenbecken und das Kelchsystem unter Progesteroneinfluss und aufgrund des erhöhten Kompressionsdrucks auf die Ureteren ab der 10. SSW (► Abb. 1.16).

Die Erhöhung der Nierenperfusion und des interstitiellen Volumens sowie die Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems bedingen eine Volumenzunahme der Nieren während der Schwangerschaft um ca. 30% bzw. ein Längenwachstum um 1,0–1,5 cm.

Merke

Die physiologische Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems (bei mehr als 80 % aller Schwangeren) und die Weitstellung der Ureteren sind ein Grund für das in der Schwangerschaft um 40 % erhöhte Risiko einer Keimassenzion auch bei asymptomatischer Bakteriurie und einer sich daraus entwickelnden Pyelonephritis gravidarum [21].



Abb. 1.16 Hydronephrose mit Erweiterung des Kelchsystems, 24. SSW. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Untersuchung des Urogenitalsystems. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2010)

Ableitende Harnwege

Wie bereits erwähnt, bedingt die Progesteronwirkung eine Abnahme des Tonus und der Peristaltik der Ureteren und somit deren Weitstellung. Zudem werden sie durch den vergrößerten Uterus von extern komprimiert und verdrängt.

Auch die Harnblase erfährt eine Relaxation. Die Schleimhaut ist durch eine Hyperämie ödematös verändert, die Blasenfüllungskapazität ist vermindert. Vor allem in der Spätschwangerschaft klagen bis zu 50 % der Schwangeren wegen der Kompression der Harnblase durch den vorangehenden Kindsteil über gehäuftes Wasserlassen in kleinen Mengen (Pollakisurie).

1.6.5 Gastrointestinaltrakt**Mundhöhle**

Vermehrte Östrogeneinwirkung und Gefäßproliferation führen zu einer Hyperämie des Zahnfleisches mit erhöhter Blutungsneigung und Vulnerabilität. Die veränderte Hormonsituation bedingt auch die Veränderung des Mikrobioms der Mundhöhle und des lokalen immunologischen Status. Darum sind Entzündungen der Gingiva bei Schwangeren mit 30–100 % häufiger als bei Nichtschwangeren zu beobachten.

Gelegentlich (bei bis zu 5 % aller Schwangeren) bildet sich ein Angiogramulom (Schwangerschaftsepulis) aus. Diese tumorartige Gewebshypertrophie der Gingiva tritt vorwiegend bei Erstgraviden im 1. und 2. Trimenon auf und bildet sich meist nach der Schwangerschaft über Monate spontan zurück.

Bisher gibt es keinen Beweis dafür, dass die Zahnkaries in der Schwangerschaft häufiger auftritt und rascher fortschreitet. Allerdings führen die verminderte Spontansekretion der Glandulae submandibulares und die damit verbundene Senkung des pH-Wertes zu einer Verminderung des Zahnschmelzschutzes.

Praxistipp

In der Schwangerschaft sollte auf eine intensivierte Mund- und Zahnhygiene geachtet werden, da Entzündungen der Zähne bzw. in der Mundhöhle auch mit Frühgeburt und anderen Schwangerschaftspathologien assoziiert sind [29]. Zahnextraktionen in Leitungs- und Lokalanästhesie, möglichst ohne oder nur mit geringen Dosen vasokonstriktischer Substanzen, sind in der Schwangerschaft bei normaler Gerinnung problemlos möglich.

Ösophagus, Magen und Darm

Aufgrund der durch den wachsenden Uterus veränderten viszeralen Anatomie und der veränderten hormonellen Einflüsse (β -hCG, Progesteron) kommt es in der Schwangerschaft zu Veränderungen in Druck, Motilität und Funktion von Ösophagus, Magen und Darm. Der Magen wird zunehmend quer verlagert. Infolge der gestageninduzierten, generellen Relaxation der glatten Muskelzellen wird das Volumen der gastrointestinalen Strukturen vergrößert, die Magen- und Darmmotilität werden herabgesetzt. Der pH-Wert im Magen ist verringert.

Infolge der verlängerten Magenentleerungszeit (mehr als 6 h), der pH-Erniedrigung, der Tonusabnahme des unteren Ösophagusphinkters sowie der gleichzeitigen Steigerung des intraabdominellen Druckes durch das Uterusvolumen ist ein gastrointestinaler Reflux mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Symptomatik häufig (bei bis zu 85 % der Schwangeren).

Praxistipp

Die Symptome Übelkeit und Erbrechen sind mit einem Peak zwischen der 8. und 12. SSW sehr häufig. Sie können durch Medikamente und auch psychologische Faktoren signifikant beeinflusst werden [9]. In der fortgeschrittenen Schwangerschaft können sie Folge eines gastroösophagealen Refluxes sein. Der gastroösophageale Reflux ruft häufig Sodbrennen hervor. Vorbeugend können häufige und kleine Mahlzeiten, das Meiden von Mahlzeiten vor dem Zubettgehen, Hochlagerung des Oberkörpers und ggf. die Gabe von Antazida empfohlen werden. Auch psychologische Faktoren sind bei der Therapie zu berücksichtigen.

Merke

Die Gefahr einer Aspiration in der Schwangerschaft muss bei einer notwendigen Narkose berücksichtigt werden.

Als Folge einer hormoninduzierten Relaxation der glatten Muskulatur sind auch die intestinale Passagezeit verlängert und die Resorption von Wasser (durch verstärkte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) aus dem Kolon verstärkt. Die Dilatation des Kolons führt zu einer physiologischen Obstipation in der Schwangerschaft, die bei 17–20 % aller Schwangeren jedoch zu Beschwerden führen kann. Diese Beschwerden stehen im Zusammenhang mit Ernährungsgewohnheiten und Umgebungsfaktoren. Eine zusätzliche Eisensubstitution kann die Beschwerden bedingen oder verstärken [9].

Praxistipp

Gelegentlich treten infolge der Dickdarmdilatation erhebliche spastische Schmerzen auf. In der Sonografie sind stark dilatierte, flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen zu erkennen. Ein sinnvoller Therapieansatz umfasst die vermehrte Flüssigkeitsaufnahme und die Umstellung auf eine ballaststoffreiche Kost. Bei Bedarf können Laxanzien (z. B. Milchzucker) oder milde Abführmittel (z. B. Laxoberal) eingesetzt werden. Obstipation und ein erhöhter intraabdomineller Druck begünstigen das Auftreten von Hämorrhoiden.

Leber

Als zentrales Stoffwechselorgan wird die Leber insbesondere in ihrer Funktion beansprucht, ihre Größe bleibt während der Schwangerschaft jedoch unverändert. Durch den wachsenden Uterus wird sie nach oben, hinten und rechts verdrängt. Als Ausdruck der verstärkten Stoffwechselaktivität der Leber werden die in ► Tab. 1.7 zusammengefassten Veränderungen beobachtet.

Milz

Die Milz bleibt in der Schwangerschaft in ihrer Größe unverändert.

Pankreas

Dem Pankreas kommt in der Schwangerschaft über die Aktivitätssteigerung der β -Zellen eine zentrale Bedeutung bei der Anpassung des Glukosestoffwechsels (S. 62) zu.

Tab. 1.7 Laborchemische Veränderungen infolge der verstärkten Stoffwechselaktivität der Leber in der Schwangerschaft [1], [12].

Konzentrationen während der Schwangerschaft	Laborparameter
erhöht	<ul style="list-style-type: none"> • alkalische Phosphatase, Leuzinaminopeptidase, α-Amylase, Lipase • Gerinnungsfaktoren I, II, VII, VIII, IX, X • α- und β-Globuline, α-1-Antitrypsin • Zöruplasmin, Kupfer, Transferrin • AFP • Cholesterin, Triglyzeride
verringert	<ul style="list-style-type: none"> • Cholinesterase • γ-Glutamyltransferase • Albumin, γ-Globulin • Haptoglobin, Hämoglobin
unverändert	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasen (Aspartat- und Alaninaminotransferase) • Glutamatdehydrogenase, Laktatdehydrogenase • Gallensäuren • Bilirubin

AFP = α -Fetoprotein

1.6.6 Hormonsystem

Die Schwangerschaft ist ein Zustand bedeutender hormoneller und metabolischer Veränderungen, die alle Organe und endokrinen Achsen betreffen.

Hypothalamus

Der Hypothalamus ist ein zentrales neuronal-endokrines Schaltorgan mit Einfluss auf verschiedene Hormonsysteme über die hypothalamisch-hypophysäre Achse. Die Konzentration des Gonadotropin-releasing-Hormons steigt in der Schwangerschaft an, jedoch ist die physiologische Bedeutung dieses Phänomens unklar. In der Schwangerschaft trägt die Plazenta als Bildungsort wesentlich zur Gesamtmenge des zirkulierenden Gonadotropin-releasing-Hormons bei. CRH, das in der Schwangerschaft auch in reproduktiven Geweben wie Dezidua und Amnion exprimiert wird, erfährt einen signifikanten Konzentrationsanstieg. Plazentares CRH, das von Kortisol stimuliert wird, triggert wiederum im Sinne eines positiven Feedbacks die hypophysäre ACTH-Ausschüttung. Eine ansteigende CRH-Konzentration bei der Schwangeren wird auch als ein geburtsauslösender Faktor angesehen.

Hypophyse

Die Hypophyse erfährt während der Schwangerschaft östrogengetriggert, proportional zum Gestationsalter (ca. 0,08 mm/Woche) und am stärksten während der ersten 3 Tage nach der Geburt ein Größenwachstum um ca. 120%. Eine Größe von 10 bzw. 12 mm direkt postpartal wird dabei im Normalfall nicht überschritten [6].

Merke

Mit dem schwangerschaftsbedingten physiologischen Größenwachstum der Hypophyse können sowohl eine Exazerbation vorbestehender Hypophysenerkrankungen (z. B. Prolaktinomen, hypophysären Infarkten, Hypophysenadenomen mit oder ohne hämorrhagische Nekrosen, Sheehan-Syndrom, lymphatischer Hypophysitis) als auch deren Neuaufreten assoziiert sein. Hinweisgebend können Gesichtsfeldausfälle oder Kopfschmerzen sein.

Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse)

Die stetig steigenden Östrogenkonzentrationen bedingen eine Hypertrophie und Hyperplasie der laktotropen Zellen und somit den Anstieg der Prolaktinkonzentration im Serum auf das 20-Fache zum Ende der Schwangerschaft. Auch der physiologischerweise erhöhte Spiegel des Thyrotropin-releasing-Hormons stimuliert die Prolaktinfreisetzung. Die Prolaktinkonzentration im mütterlichen Blut steigt bereits wenige Tage post conceptionem an, liegt im 1. Trimenon bei durchschnittlich 30 ng/ml und am Geburtstermin bei etwa 200 ng/ml. Dies bewirkt zunächst das Wachstum und die Differenzierung des Milchgangepithels und nach der Geburt die Synthese und Sekretion der Muttermilch.

Durch die mechanische Reizung der Mamillen beim Stillen wird die Freisetzung von Dopamin und des Prolaktin-inhibiting Hormone aus dem Hypothalamus reflektorisches gehemmt. Dies und die Freisetzung des Thyrotro-

pin-releasing-Hormons unterstützen die Produktion und Sekretion von Prolaktin.

Über die entsprechenden hormonellen Regelkreise resultieren aus der erhöhten Prolaktinkonzentration die Suppression der Produktion und die Freisetzung von FSH und LH. Schwangerschafts- und laktationsbedingt kommt es zu einer passageren Ovarialinsuffizienz. Eine vermehrte Freisetzung von ACTH bedingt einen relativen Hyperkortisolismus. Die Sekretion des hypophysären somatotropen Hormons ist durch das humane Plazentalaktogen und eine Variante des Wachstumshormons placentaren Ursprungs inhibiert, sie setzt jedoch kurz nach der Geburt wieder ein.

Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse)

Die Oxytocinkonzentration steigt bis zum Einsetzen der Geburtswehen kontinuierlich an. Infolge der zunehmenden Dehnung der Uterusmuskulatur durch Größenwachstum oder Bewegungen des Kindes kommt es zur Depolarisation der glatten Muskulatur und folglich zu Kontraktionen, die den vorangehenden Teil des Kindes auf die Zervix drücken. Durch diesen mechanischen Druck auf Dehnungsrezeptoren in Zervix und Vagina, fortgeleitet über Afferenzen im Rückenmark, kommt es zur Freisetzung von Oxytocin über die hypothalamisch-hypophysäre Achse mit konsekutiver Induktion von Wehen, die diesen Mechanismus „autokatalytisch“ unterstützen (positiver Feedback-Mechanismus, Ferguson-Reflex).

Oxytocin hat nicht nur für die Geburtswehen eine entscheidende Bedeutung, sondern reguliert über die Kontraktion der glatten Muskeln um die Milchausführungsgänge auch die Ejektion von Milch beim Stillen. Dabei wird die Oxytocinausschüttung über denselben neurohormonalen Reflex wie bei der Prolaktinfreisetzung reguliert.

Die Adiuretinkonzentration im mütterlichen Plasma bleibt während der Schwangerschaft im Wesentlichen unverändert.

Schilddrüse

In der Schwangerschaft muss die Schilddrüse zusätzlich zur Versorgung der Schwangeren die Versorgung des Feten übernehmen. Der Bedarf an Schilddrüsenhormonen steigt in der Schwangerschaft um ca. 50% an, mit der Folge einer Hypertrophie des Organs, seiner Volumenzunahme (normal etwa 18 ml) um 10–15% und der Steigerung des Grundumsatzes um 20%. Die Konzentration des in der Leber gebildeten thyroxinbindenden Globulins und somit die Konzentration von T_3 und T_4 werden östrogen-induziert gesteigert. Im 1. Trimenon wird durch die thyreotrope Wirkung des β -hCG eine leicht hyperthyreote Stoffwechsellaage verursacht: Die Konzentrationen von freiem T_3 und T_4 sind leicht erhöht. Die Serumkonzentration des TSH ist leicht erniedrigt. Der TSH-Spiegel steigt gegen Ende des 1. Trimesters wieder in den Normalwertbereich des nicht schwangeren Zustands an ($4,9 \mu\text{mol/l}$)

[30]. Die Steigerung der Syntheseleistung der Leber und ein verminderter Abbau führen zwar zu einer Erhöhung der Konzentration des thyroxinbindenden Globulins und der Konzentrationen von Gesamt- T_4 und Gesamt- T_3 , doch bleiben die physiologisch aktiven Formen (freies T_3 und T_4) im Wesentlichen unverändert.

Die Schilddrüsenfunktion der Mutter beeinflusst über den diaplazentaren Übertritt von T_3 und T_4 direkt die Entwicklung des Kindes.

Praxistipp

Die ungestörte Funktion der Schilddrüse ist für die gesunde muskuloskeletale und neuronale Entwicklung bedeutsam. Eine Mangelfunktion kann zu schwersten Entwicklungsstörungen mit mentaler Retardierung (bis hin zum Kretinismus) und auch zu Aborten und Totgeburten führen. Deutschland ist entsprechend den Kriterien der WHO ein Gebiet mit mildem bis moderatem Jodmangel. Während der Schwangerschaft kommt es zudem zusätzlich zum Mehrbedarf auch zu einer zunehmenden Jodid-Clearance. Deshalb wird zusätzlich zu einer ausgewogenen Ernährung eine gesteigerte Jodidzufuhr von 100–150 $\mu\text{g/Tag}$ empfohlen.

Nebenschilddrüse

Die Nebenschilddrüse produziert das für den Kalziumstoffwechsel wichtige Parathormon. Der Mehrbedarf an Kalzium in der Schwangerschaft und die aufgrund der Hämodilution relativ verringerte Serumkalziummenge werden jedoch hauptsächlich durch Kalzitinin (aus den C-Zellen der Nebenschilddrüse und Schilddrüse) und Kalzitriol ausgeglichen. Kalzitriol entspricht dem Vitamin D_3 ; es entsteht in der Leber und der Niere aus dem Provitamin 7-Dehydrocholesterin der Haut. In der Schwangerschaft erfährt das Parathormon im Gegensatz zu Kalzitinin und Kalzitriol im 1. Trimenon sogar eine leichte Herunterregulation in den unteren Normalbereich, mit sukzessivem Anstieg in den mittleren Normalbereich bis zum Geburtstermin. Im Rahmen des Regelkreises für die Kalziumhomöostase wird Parathormon, das Kalzium vor allem aus dem Knochen mobilisiert, von Kalzitriol gehemmt. Die Kalzitriolkonzentration ist in der Schwangerschaft um das 2- bis 3-Fache erhöht. Wie auch Kalzitriol verstärkt das in der Schwangerschaft vermehrt gebildete Kalzitinin die Resorption von Kalzium in der Niere und im Darm. Beide aktivieren zudem die Osteoblastenaktivität und unterdrücken die Osteoklastenaktivität. Auf diese Weise kann ein Schutz der skelettalen Strukturen vor Demineralisierung angenommen werden.

Nebenniere

Merke

Die regulative Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ist für den mütterlichen Stoffwechsel, das fetale Wachstum und den Geburtsbeginn (biologische Uhr) von großer Bedeutung.

Die plazentare Synthese großer Mengen an CRH, gemeinsam mit dem hypothalamischen CRH und den hohen Östrogenspiegeln, wirkt stimulierend auf das Wachstum des Hypophysenvorderlappens und die dortige Freisetzung von Proopiomelanokortin, dem Vorläufermolekül des ACTH. ACTH stimuliert seinerseits insbesondere die Glukokortikoidsynthese. Über einen negativen Feedback-Mechanismus hemmen die hohen Kortikoidspiegel zwar die hypothalamische CRH- und ACTH-Produktion, wirken aber verstärkend auf die plazentare Freisetzung von CRH, hCG und somatotropem Hormon, die die Nebennierenrinde zusätzlich stimulieren. Die zirkadiane Rhythmik dieser Achse mit morgendlichen Spitzenwerten bleibt in der Schwangerschaft erhalten.

Die Aldosteronsynthese hingegen wird durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems reguliert. Die zu Beginn der Schwangerschaft bestehende relative Hypovolämie (steroidinduzierte Vasodilatation, uteroplazentares Shunting, große Mengen des Aldosteronantagonisten Progesteron) und die dadurch erhöhte Natrium-Clearance (S.56) führen zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und somit zur Steigerung der Aldosteronproduktion.

Glukokortikoide (Zona glomerulosa, Nebennierenrinde)

An der Nebenniere bewirkt dies ebenfalls eine Hypertrophie mit bis zu 50%iger Gewichtszunahme und Aktivitätssteigerung. Die Kortisolproduktion wird exzessiv erhöht (physiologischer Hyperkortisolismus) und zusätzlich ist die Plasma-Clearance vermindert. Die Plasmaglukokortikoidkonzentration nimmt vom 1. bis zum 3. Trimenon um das 2- bis 3-Fache zu und ist bei Geburtsbeginn um ein Weiteres erhöht. Da maternales ACTH, Prednison und Prednisolon nicht plazentagängig sind, hat der physiologische Hyperkortisolismus keine Auswirkung auf den Feten. Die hohen Werte induzieren eine vermehrte Bildung und Freisetzung von kortisolbindendem Protein in der Leber. Kortisol liegt somit im Serum nicht mehr in freier, biologisch wirksamer, sondern in gebundener Form vor.

Cave

Der physiologische maternale Hyperkortisolismus mit Kortisolwerten an der Cushing-Grenze kann selten zur Ausprägung von Cushing-Symptomen führen und verantwortlich für eine geschwächte Immunabwehr und Glukosetoleranz in der Schwangerschaft sein.

Der postpartale CRH-Mangel und das sich daraus ergebende passagere relative Kortisondefizit in den ersten 12 Wochen nach der Geburt stehen in engem Zusammenhang mit dem Auftreten postpartaler Depressionen und der Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen (Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis).

Mineralokortikoide (Zona glomerulosa, Nebennierenrinde)

Die Aldosteronfreisetzung wird bis zum 3. Trimenon um das 5- bis 7-Fache erhöht. Durch die verstärkte Natrium- und Flüssigkeitsretention kann eine Kompensation der Hypovolämie erreicht werden. Die Kaliumausscheidung über die Niere ist gesteigert.

Merke

Gegen Schwangerschaftsende kann die erhöhte Natriumretention zunehmend Ödeme verursachen.

Androgene (Zona reticularis, Nebennierenrinde)

Auch die Androgensynthese ist in der Schwangerschaft erhöht. Hauptsächlich betrifft dies die Konzentrationen von Testosteron und Androstendion, weniger die von Dehydroepiandrosteron. Der Konzentrationsanstieg von biologisch aktivem maternalem Testosteron ist insbesondere im 3. Trimenon zu beobachten; die Konzentration erreicht bis zum Ende der Schwangerschaft ungefähr das Doppelte des Ausgangswerts. Unabhängig vom fetalen Geschlecht beeinflussen die Androgene die fetale Programmierung und die neuronale fetale Entwicklung [5], [27].

Merke

In einzelnen Fällen kann es in der Schwangerschaft zu leichten Virilisierungsercheinungen mit tieferer Stimme und Hirsutismus kommen.

Katecholamine (Nebennierenmark)

Der Spiegel des im Nebennierenmark produzierten Katecholamins Noradrenalin ist im gesamten Schwangerschaftsverlauf leicht erniedrigt, während die Konzentrationen von Adrenalin und Dopamin nahezu unverändert bleiben. Die physiologische Bedeutung dieser Veränderung ist bisher nicht ausreichend geklärt.

1.6.7 Metabolismus (Intermediärstoffwechsel)

Die plazentare Hormonproduktion und die metabolischen Bedürfnisse des Feten beeinflussen besonders in der Spätschwangerschaft deutlich den Glukose- und Lipidstoffwechsel der Mutter. Ziel dieser metabolischen Adaptation ist in 1. Linie die Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung des Feten mit Nährstoffen. In der Spätschwangerschaft vollzieht sich eine Verschiebung von der Kohlenhydrat- zur Fettverwertung durch eine Insulinresistenz und die Aktivierung lipolytischer Hormone.

Merke

Die Schwangerschaft ist ein Stresstest, nicht nur für das kardiovaskuläre, sondern vor allem auch für das metabolische System der Schwangeren.

Kohlenhydratstoffwechsel

In der Schwangerschaft müssen die erhöhten Energiebedürfnisse der Mutter und des wachsenden Feten gedeckt werden. Der Kohlenhydratmetabolismus ist progesteronvermittelt durch eine Hyperplasie und Hypergranulation der endokrinen Pankreaszellen mit resultierender Erhöhung der Insulinsekretion gekennzeichnet. Die Insulinplasmakonzentration ist in der Schwangerschaft sowohl nüchtern als auch postprandial erhöht. Bei anfänglich leicht erhöhter Sensitivität der Insulinrezeptoren entwickelt sich im Verlauf der Schwangerschaft eine diabetogene Stoffwechsellage mit einer relativen Insulinresistenz und erhöhtem Insulinbedarf in der späteren Schwangerschaft. Dafür sind erhöhte Konzentrationen der plazentaren Hormone Progesteron, CRH, humanes Plazentalaktogen, Prolaktin und Kortisol verantwortlich. Neuere Forschungsergebnisse liefern jedoch auch Hinweise für einen zytokingetriggerten Reaktionsweg durch Aktivierung einer TNF- α -vermittelten Kaskade [14].

Auch wenn die Glukosebereitstellung durch die Leber (verstärkte Glukoneogenese) erhöht ist, bleibt der Nüchternblutzucker im Plasma während der Frühschwangerschaft noch unverändert und sinkt im Verlauf der Schwangerschaft zunehmend. Dies erklärt sich zum einen über den zunehmenden Verdünnungseffekt bei erhöhtem

Plasmavolumen sowie zum anderen durch den erhöhten Umsatz durch die Plazenta, den Feten und maternal. Die sinkende Insulinsensitivität an den Leberzellen bewirkt eine Hemmung der negativen Rückkopplung durch Insulin im gesunden, nicht schwangeren Zustand und somit die progrediente Steigerung der Glukosebereitstellung aus der Leber.

Unter der Geburt ist der Glukosebedarf stark erhöht. Der Insulinbedarf sinkt nach der Geburt drastisch.

Praxistipp

Durch die genannten Veränderungen kann eine latent diabetogene Stoffwechsellage (IGT) erkennbar werden, die eine Prädisposition für einen späteren Diabetes mellitus Typ 2 darstellt. Schwankungen der Blutglukosekonzentration im Tagesverlauf sind bei Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren erhöht. Das sollte bei der Betreuung von schwangeren Diabetikerinnen berücksichtigt werden.

Lipidstoffwechsel

Der Lipidstoffwechsel ist in der 1. Schwangerschaftshälfte durch die Neubildung von etwa 3,5 kg Fettgewebe charakterisiert. Es handelt sich dabei vorrangig um präperitoneales und subkutanes Fettgewebe, das meist eher zentral verteilt (am Körperstamm) zunimmt.

Serumtriglyzeridspiegel steigen in der Schwangerschaft um das 2- bis 4-Fache und die von Cholesterol um 25–50%. Der Anstieg der Triglyzeridkonzentration in der maternalen Zirkulation ist durch eine erhöhte Lipaseaktivität in der Leber bedingt, mit der Folge einer Verstärkung der hepatischen Triglyzeridsynthese. Zudem kommt es zu einem reduzierten Katabolismus im Fettgewebe. Die Apolipoproteine A-I, A-II und B erfahren ebenfalls einen Konzentrationsanstieg in der Schwangerschaft, während der Spiegel des HDL-Cholesterols nach einem initialen Anstieg im 3. Trimenon abfällt (► Tab. 1.8). Lipoproteine sind eine der wichtigsten Hauptquellen für die fetale Versorgung und gewährleisten die plazentare Synthese von Steroidhormonen.

Glukose- und Lipidstoffwechsel sind interaktiv miteinander verbunden. Erhöhte Lipidkonzentrationen (freie Fettsäuren, Ketonkörper) dienen als relativer Glukoseersatz und Energiesubstrat auch für den mütterlichen Stoffwechsel. Sie bedingen einen verminderten Glukoseverbrauch in den mütterlichen Geweben. Mittlerweile ist bekannt, dass die Fettzellen und ihr Stroma eine Reihe von Zytokinen und inflammatorischen Mediatoren enthalten, die die Insulinresistenz verstärken (z. B. TNF- α) oder dieser auch entgegenwirken (z. B. Adiponektin). So genannte Adipokine werden in den Fettzellen, aber auch von der Plazenta exprimiert. Ihre jeweilige Rolle und die

Tab. 1.8 Übersicht über die Änderung der Lipoproteinkonzentrationen in der Schwangerschaft [1], [8].

Lipoproteinkonzentrationen	Nicht schwanger	Schwangerschaft		
		1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
Gesamtcholesterol (mg/dl)	< 200	141–210	176–299	219–349
HDL (mg/dl)	40–60	40–78	52–87	48–87
LDL (mg/dl)	100	60–153	77–184	101–224
VLDL (mg/dl)	6–40	10–18	13–23	21–36
Triglyzeride (mg/dl)	150	40–159	75–382	131–453
Apolipoprotein A-I (mg/dl)	119–240	111–150	142–253	145–262
Apolipoprotein A-II (mg/dl)	25	24	30–32	34
Apolipoprotein B (mg/dl)	52–163	58–81	66–188	85–238
Apolipoprotein C-II (mg/dl)	8	9	–	13
Apolipoprotein C-III (mg/dl)	11	10	17–24	42

HDL = High-Density-Lipoprotein-Cholesterol, LDL = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol, VLDL = Very-low-Density-Lipoprotein-Cholesterol

Bedeutung der Interaktionen zwischen plazentaren und adipozytären Adipokinen für den fetalen, vor allem aber auch für den maternalen Stoffwechsel sind Gegenstand aktueller Studien. Bisher konnte gezeigt werden, dass erhöhte Triglyzeridspiegel und niedrigere Plasmakonzentrationen von HDL-Cholesterol mit einem erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes verbunden sind [4]. Auch für die Entwicklung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen oder IUGR sowie für das Langzeit-Outcome hinsichtlich der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen oder eines Diabetes scheint das Lipidprofil in der (Früh-) Schwangerschaft bedeutsam zu sein [2], [20].

1.6.8 Blutbestandteile

Hämatologische Veränderungen betreffen sowohl die korpuskulären als auch die plasmatischen Komponenten. Die wesentlichen hämatologischen Veränderungen sind in ► Tab. 1.9 zusammengefasst.

Die Fließigenschaften des Blutes verändern sich bereits im 1. Trimenon und bleiben bis zum Ende der Schwangerschaft weitestgehend unverändert [26].

Erythrozyten

Infolge der Zunahme des Blutvolumens kommt es in der Schwangerschaft trotz der gesteigerten Erythropoese (renale Erythropoetinbildung erhöht, Retikulozytenzahl erhöht) zu einer physiologischen Schwangerschaftsanämie (s. ► Tab. 1.9). Die Volumenzunahme ist zum größten Teil durch die Zunahme des Plasmavolumens bedingt und die

Plasmaviskosität bleibt in der Schwangerschaft nahezu unverändert. Deshalb ist die Viskosität des Blutes infolge der Hämodilution insgesamt verringert. Kompensatorisch kommt es nicht nur zu einem Anstieg der Hyperkoagulabilität, sondern auch zu Veränderungen der Erythrozyten, mit verstärkter Aggregationsneigung und Rigidität [26].

Praxistipp

Die gesteigerte Erythropoese übersteigt oft das körpereigene Eisenangebot. Da der Eisengrundbedarf um ca. 800–1200 µg ansteigt, ist eine Substitution oft erforderlich. Zusätzlich muss auch auf den erhöhten Folsäurebedarf von zusätzlich 1000 µg/Tag hingewiesen werden.

Leukozyten

In der Schwangerschaft ist die Leukopoese deutlich gesteigert, sodass Leukozytenzahlen ab der 2. Schwangerschaftshälfte von bis zu 15 000/ml einen Normalbefund darstellen können. Aufgrund der gesteigerten Leukopoese kommt es zu einer Linksverschiebung mit vordergründig vermehrten unreifen neutrophilen Leukozyten (s. ► Tab. 1.9). Peripartal kann infolge von inflammatorischen Prozessen (Blasensprung) und Traumata (Episiotomie) eine weitere Erhöhung der Leukozytenzahl beobachtet werden. Eine Normalisierung auf Werte von Nichtschwangeren tritt in der 1. Woche post partum ein.

Tab. 1.9 Physiologische Veränderungen der hämatologischen Laborwerte in der Schwangerschaft [1], [22].

Laborparameter	Nicht schwanger	Schwangerschaft 1./2./3. Trimenon	Tendenz
Hämatologie			
Hämoglobin (g/dl)	12,0–15,8	11,6–13,9 / 9,7–14,8 / 9,5–15,0	↓
Hämatokrit (%)	35,4–44,4	31,0–41,0 / 30,0–39,0 / 28,0–40,0	↓
mittlere korpuskuläres Hämoglobin-konzentration (pg/Zelle)	27–32	30–32 / 30–33 / 29–32	–
mittleres korpuskuläres Volumen ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	79–93	81–96 / 82–97 / 81–99	–
Erythrozyten ($\cdot 10^6/\text{mm}^3$)	4,00–5,20	3,42–4,55 / 2,81–4,49 / 2,71–4,43	↓
Leukozyten ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$):	3,5–9,1	5,7–13,6 / 5,6–14,8 / 5,9–16,9	↑
• neutrophile Leukozyten ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	1,4–4,6	3,6–10,1 / 3,8–12,3 / 3,9–13,1	↑
• Lymphozyten ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	0,7–4,6	1,1–3,6 / 0,9–3,9 / 1,0–3,6	↑
• Monozyten ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	0,1–0,7	0,1–1,1 / 0,1–1,1 / 0,1–1,4	↑
• Eosinophile ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	0,0–0,6	0,0–0,6 / 0,0–0,6 / 0,0–0,6	↑
• Basophile ($\cdot 10^3/\text{mm}^3$)	0,0–0,2	0,0–0,1 / 0,0–0,1 / 0,0–0,1	↑
Thrombozyten ($\cdot 10^9/\text{mm}^3$)	165–415	174–391 / 155–409 / 146–429	↓
Ferritin (ng/ml)	10–150	6–130 / 2–230 / 0–116	(↑)
Transferrin (mg/dl)	200–400	254–344 / 220–441 / 288–530	↑
Koagulation			
Erythrozytensedimentationsrate (mm/h)	0–20	4–57 / 7–47 / 13–70	↑
Fibrinogen (mg/dl)	233–496	244–510 / 291–538 / 373–619	↑
Antithrombin III, funktional (%)	70–130	89–114 / 88–112 / 82–116	–
partielle Thromboplastinzeit (s)	26,3–39,4	24,3–38,9 / 24,2–38,1 / 24,7–35,0	–
International normalized Ratio	0,90–1,04	0,89–1,05 / 0,85–0,97 / 0,80–0,94	–
Faktor V (%)	50–150	75–95 / 72–96 / 60–88	–
Faktor VII (%)	50–150	100–146 / 95–153 / 149–211	(↑)
Faktor VIII (%)	50–150	90–210 / 97–312 / 143–353	↑
Faktor IX (%)	50–150	103–172 / 154–217 / 164–235	↑
Faktor XI (%)	50–150	80–127 / 82–144 / 65–123	–
Faktor XII (%)	50–150	78–124 / 90–151 / 129–194	(↑)
Von-Willebrand-Faktor	75–125	121–260 (3. Trimenon)	↑
Protein C, funktional (%)	70–130	78–121 / 83–133 / 67–135	–
Protein S, funktional (%)	65–140	57–95 / 42–68 / 16–42	↓
D-Dimer ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0,22–0,74	0,05–0,95 / 0,32–1,29 / 0,13–1,70	↑
ADAMTS	–	Abfall im 2. Trimester um ca. 25% (>10%)	↓

ADAMTS = A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs

Thrombozyten

Die Thrombozyten sind in Zahl und auch Funktion in der Schwangerschaft nur gering verändert. Die Hämodilution bedingt eine leicht verringerte Interaktion und damit Aktivierbarkeit der Thrombozyten durch den Von-Willebrand-Faktor. Weitere Parameter wie die Retraktions- und Adhäsionsfähigkeit erfahren in der normalen Schwangerschaft jedoch keine nennenswerten Abweichungen vom nicht schwangeren Zustand.

Merke

Bei 5–8% aller Schwangeren kommt es bedingt durch die Schwangerschafts-induzierte Hämodilution und den erhöhten Thrombozytenumsatz zu einer Gestationsthrombozytopenie (75% aller Thrombozytopenien in der Schwangerschaft). Nur in 10% der Fälle liegt die Thrombozytenzahl $< 109/\text{mm}^3$ (Differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Thrombozytopenien anderer Ursachen). Die Gestationsthrombozytopenie verläuft asymptomatisch, ohne erhöhtes Blutungsrisiko für Mutter und Kind, eine Kontrolle der Thrombozytenzahl im Rahmen der Schwangerenvorsorge ist zu empfehlen. Eine Therapie ist nicht erforderlich, die Thrombozytenzahl normalisiert sich meist innerhalb von zwei Wochen post partum.

Plasmatische Gerinnung

Aufgrund der verstärkten Produktion gerinnungsaktivierender Plasmaproteine, einer verringerten Protein-S-Aktivität und der Hemmung des fibrinolytischen Systems ist die Schwangerschaft ein Zustand physiologischer Hyperkoagulabilität (s. ► Tab. 1.9). Dies ist eine biologisch sinnvolle Vorbereitung auf den sub- und peripartal zu erwartenden hohen Blutverlust. Es kommt zu einem Anstieg des Fibrinogenspiegels, zu einer Zunahme der Konzentrationen der Faktoren II, VII, VIII und X sowie zu einer relativen Hemmung des fibrinolytischen Systems. Der Fibrinogenspiegel steigt auf ca. 600 mg/dl. Die Protein-S-Konzentration sinkt, wohingegen die aPC-Resistenz erhöht ist. Die Aktivität von Inhibitoren der Fibrinolyse wie des Thrombin activatable fibrinolytic Inhibitor sowie der Plasminogeninhibitoren 1 und 2 nimmt zu.

Merke

Aus den genannten Veränderungen ergibt sich ein erhöhtes Thromboserisiko bei Immobilisierung einer Schwangeren (Tokolyse, post sectionem), aber auch nach hohem Blutverlust (Atonie). Zudem sind die für die Diagnostik und den Ausschluss thromboembolischer Ereignisse gängigen Faktoren (z. B. D-Dimer bei Verdacht auf Lungenembolie) bei Schwangeren und Wöchnerinnen nur sehr eingeschränkt verwertbar.

1.6.9 Haut, Skelett und Bindegewebe

Haut

Hautveränderungen sind in der Schwangerschaft physiologisch und treten bei nahezu allen schwangeren Frauen auf. Am häufigsten (bei mehr als 90% der Schwangeren) sind Pigmentveränderungen, insbesondere der bereits stärker pigmentierten Hautregionen, sowie Striae distensae gravidarum (bei ca. 80–90% der Schwangeren) zu beobachten:

- **Hyperpigmentation der Haut:** Diese ist östrogengetriggert durch erhöhte Serumspiegel des melanozytenstimulierenden Hormons bedingt. Es kommt zu einer verstärkten Freisetzung von Melanin aus den Melanozyten und progesteronvermittelt zur Ablagerung des Melanins in epidermalen und dermalen Makrophagen. Die am häufigsten betroffenen Regionen sind der Brustwarzenhof, die anogenitale Region und der Unterbauch (Linea fusca). Im Gesicht kann eine schmetterlingsförmige, um die Nase lokalisierte Überpigmentierung auftreten (Chloasma uterinum; ► Abb. 1.17). Sie bildet sich ebenso wie die anderen Hyperpigmentierungen nach der Entbindung zurück.
- **Striae distensae:** Dies sind streifige, in der Schwangerschaft rötlich-livide, im Wochenbett weißlich ablassende Atrophien der Haut (► Abb. 1.18). Sie entstehen durch die Dehnung der Haut in der Schwangerschaft bei gleichzeitig hohen Kortisolspiegeln. Diese bedingen atrophische Veränderungen des epidermalen und dermalen Bindegewebes durch Verminderung der Fibroblastenzahl, Fibroblastenschädigung sowie Bildungsstörungen der Bindegewebsmatrix und vermehrte Einlagerung von Mukopolysacchariden. Hauptsächlich an Bauch, Hüften, Brust und Gesäß lokalisiert, sind die Striae nach der Schwangerschaft nicht reversibel. Eine Prophylaxe oder Therapie ist bisher nicht bekannt.

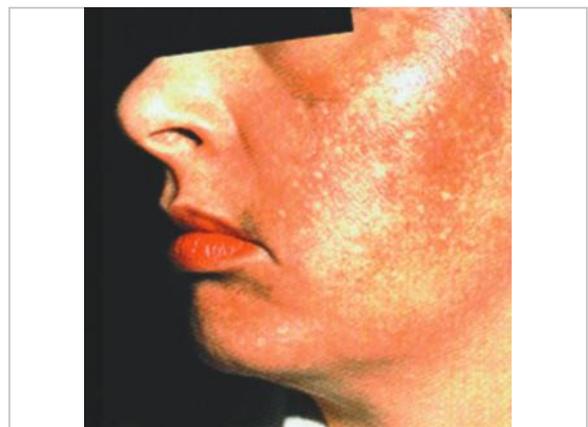


Abb. 1.17 Chloasma uterinum. (Quelle: Stepan H, Rath W. Physiologie des mütterlichen Organismus und Anpassungsvorgänge an die Schwangerschaft. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)



Abb. 1.18 Striae gravidarum. (Quelle: Scholz C. Veränderungen von Binde- und Stützgewebe. In: Gätje R, Eberle C, Scholz C et al., Hrsg. Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Auflage. Thieme; 2011)

Unter dem veränderten Hormoneinfluss in der Schwangerschaft sowie durch hochaktive, angiogene Wachstumsfaktoren der Plazenta kommt es zu vaskulären Hautveränderungen. Neben dem Gefäßwachstum spielen dabei Vasodilatation und Veränderungen des Endothels (Hyperpermeabilität) eine Rolle:

- **Spider naevi** (bei ca. 15 % der Schwangeren): radiär verlaufende, zarte Gefäßästchen, ausgehend vom Hauptgefäß, hauptsächlich im Gesicht, am Hals und Brustkorb sowie an den Armen auftretend, nach der Geburt reversibel,
- **kapilläre Hämangiome** (bei ca. 5 % der Schwangeren): vor allem im Kopf- und Halsbereich, nach der Geburt reversibel,
- **Palmarerythem** (bei 30–60 % der Schwangeren): keine klinische Relevanz, nach der Geburt reversibel,
- **Gingivitis, Hyperämie und Hyperplasie der Gingiva (Granuloma gravidarum, Epulis)**: benigne Veränderungen, zu schmerzhaft erschwelter Mundpflege führend, nach der Geburt reversibel.

Die Aktivität der ekkrinen Schweißdrüsen ist während der Schwangerschaft gesteigert, mit der Folge der Hyperhidrose und der gelegentlichen Ausbildung von Miliaria. Selten bildet sich eine später wieder reversible Akne gravidarum aus.

Merke

Die mit einer Schwangerschaft verbundenen endokrinen, immunologischen, metabolischen und vaskulären Veränderungen begünstigen das Auftreten spezifischer, schwangerschaftsbedingter Dermatosen und beeinflussen den Verlauf vorbestehender Hauterkrankungen.

Die Dichte der Haare nimmt in der Schwangerschaft nur geringfügig ab. Sehr wenige Frauen, insbesondere jedoch Frauen mit einer auch vorher bestehenden Alopezieneigung, klagen über einen relevanten Hirsutismus und eine Hypertrichose infolge der veränderten Androgenproduktion. Ein vermehrter Haarausfall einige Wochen bis Monate nach der Geburt ist physiologisch und bedarf keiner Behandlung. Eine Normalisierung der Haardichte ist innerhalb von 3–12 Monaten nach der Geburt zu erwarten.

Skelettsystem

Infolge des veränderten endokrinen Stoffwechsels und der im Verlauf der Schwangerschaft progredienten statischen Mehrbelastung mit Gewichtsverlagerung nach vorn sind Veränderungen des Skelettsystems physiologisch. Insbesondere bei fortgeschrittener Schwangerschaft können die eingeschränkte Bewegungsfähigkeit und Schmerzen das Wohlbefinden der Schwangeren stark beeinträchtigen. Die Veränderungen betreffen dabei hauptsächlich den Rücken und das Becken, aber auch die obere und die untere Extremität. Im Regelfall normalisieren sich diese Veränderungen nach der Geburt wieder, können in einigen Fällen (in bis zu 10%) aber auch persistieren.

Rückenschmerzen unterschiedlicher Intensität werden bei ca. 80 % aller Schwangeren beobachtet. Am häufigsten werden Beschwerden in der Lumbosakralregion angegeben. Sie sind im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Hyperlordose der Lendenwirbelsäule infolge der Verlagerung des Körperschwerpunkts nach ventral zu sehen. Diese wird von einer ausgleichenden Hyperkyphosierung der Brustwirbelsäule begleitet. Wegen der vorübergehenden statischen Veränderungen werden die Wirbelgelenke, die Abdominalmuskulatur und die langen Rückenmuskeln fehlbelastet.

Bindegewebe

Durch den steigenden Östrogen- und Relaxineinfluss treten in der Schwangerschaft zudem allgemeine Veränderungen der Bindegewebsstrukturen auf. Diese bedingen eine Auflockerung des Bandapparats und auch der Gelenkverbindungen. Als physiologische Vorbereitung auf die Geburt betreffen diese Veränderungen besonders ausgeprägt den Bereich der Symphyse und der Iliosakralgelenke (Beckenring). Der Symphysenspalt öffnet sich um bis zu 3 mm. Dies kann mit Beschwerden verbunden sein (in ca. 10% der Fälle), die sich mit der Rückbildung meist innerhalb von 6 Wochen bis 6 Monaten nach der Geburt bessern.

Quellenangaben

- [1] Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (6): 1326–1331
- [2] Adank MC, Benschop L, Peterbroers KR et al. Is maternal lipid profile in early pregnancy associated with pregnancy complications and blood pressure in pregnancy and long-term postpartum? *Am J Obstet Gynecol* 2019. doi:10.1016/j.ajog.2019.03.025 [Epub ahead of print]
- [3] Awe RJ, Nicotra MB, Newsom TD et al. Arterial oxygenation and alveolar-arterial gradients in term pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979; 53 (2): 182–186
- [4] Bao W, Dar S, Zhu Y et al. Plasma concentrations of lipids during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a longitudinal study. *J Diabetes* 2018; 10 (6): 487–495
- [5] Carlsen SM, Jacobsen G, Romundstad P. Maternal testosterone levels during pregnancy are associated with offspring size at birth. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 (2): 365–370
- [6] Dinç H, Esen F, Demirci A et al. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment. *Acta Radiol* 1998; 39 (1): 64–69
- [7] Fekete A, Sasser JM, Baylis C. Chronic vasodilation produces plasma volume expansion and hemodilution in rats: consequences of decreased effective arterial blood volume. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300 (1): F113–F118
- [8] Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Wingerd MA et al. Longitudinal analysis of maternal plasma apolipoproteins in pregnancy: a targeted proteomics approach. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12 (1): 55–64
- [9] Gomes CF, Sousa M, Lourenço I et al. Gastrointestinal diseases during pregnancy: What does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (4): 385–394
- [10] Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32 (1): 1–13
- [11] Hladunewich MA, Lafayette RA, Derby GC et al. The dynamics of glomerular filtration in the puerperium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286 (3): F496–F503
- [12] Jin Y, Lu J, Jin H et al. Reference intervals for biochemical, haemostatic and haematological parameters in healthy Chinese women during early and late pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56 (6): 973–979
- [13] Kämmerer U, von Wolff M, Markert UR. Immunology of human endometrium. *Immunobiology* 2004; 209 (7): 569–574
- [14] Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51 (7): 2207–2213
- [15] Kolovetsiou-Kreiner V, Moertl MG, Papousek I et al. Maternal cardiovascular and endothelial function from first trimester to postpartum. *PLoS ONE* 2018; 13 (5): e0197748
- [16] Lee S, Lee SH, Yang BK et al. The expression of VEGF, myoglobin and CRP2 proteins regulating endometrial remodeling in the porcine endometrial tissues during follicular and luteal phase. *Anim Sci J* 2017; 88 (9): 1291–1297
- [17] Liberatore SM, Pistelli R, Patalano F et al. Respiratory function during pregnancy. *Respiration* 1984; 46 (2): 145–150
- [18] Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, Fraser A et al. Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: findings from a prospective cohort. *J Hypertens* 2015; 33 (1): 96–105
- [19] Melchiorre K, Sharma R, Khalil A et al. Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation to chronic volume overload. *Hypertension* 2016; 67 (4): 754–762
- [20] Pecks U, Rath W, Kleine-Eggebrecht N et al. Maternal serum lipid, estradiol, and progesterone levels in pregnancy, and the impact of placental and hepatic pathologies. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016; 76 (7): 799–808
- [21] Rasmussen PE, Nielsen FR. Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 27 (3): 249–259
- [22] Rodger M, Sheppard D, Gándara E et al. Haematological problems in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29 (5): 671–684
- [23] Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H et al. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* 2016; 27 (2): 89–94
- [24] Stepan H, Rath W. Physiologie des mütterlichen Organismus und Anpassungsvorgänge an die Schwangerschaft. In: *Geburtshilfe und Perinatalmedizin*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010: 21–31
- [25] Templeton A, Kelman GR. Maternal blood-gases, PAO₂ – PaO₂, physiological shunt and VD/VT in normal pregnancy. *Br J Anaesth* 1976; 48 (10): 1001–1004
- [26] Tsikouras P, Niesigk B, von Tempelhoff GF et al. Blood rheology during normal pregnancy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2018; 69 (1–2): 101–114
- [27] Voegtline KM, Costigan KA, DiPietro JA. Maternal salivary testosterone in pregnancy and fetal neuromaturation. *Dev Psychobiol* 2017; 59 (7): 822–831
- [28] Winkler M, Rath W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. *J Perinat Med* 1999; 27 (1): 45–60
- [29] Wu M, Chen SW, Jiang SY. Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 623427
- [30] Zhang D, Cai K, Wang G et al. Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (4): e14245

2 Pränatale Diagnostik und Therapie

2.1 Kommunikation und Beratung in der Pränataldiagnostik

Almut Dorn, Anke Rohde

2.1.1 Beratung vor Pränataldiagnostik

Die Pränataldiagnostik hat seit ihren Anfängen dazu beigetragen, die Mütter- und Säuglingssterblichkeit deutlich zu reduzieren. Durch die frühe Visualisierung des Kindes im Ultraschall hat sich die Entstehung einer Mutter-Kind-Bindung zeitlich deutlich nach vorn verschoben, nicht zuletzt auch dadurch, dass Schwangerschaften von den Müttern bzw. Paaren heute meist sehr bewusst geplant werden. Pränataldiagnostik gehört mittlerweile fast selbstverständlich dazu. Doch die wenigsten Patientinnen machen sich vor der Inanspruchnahme eingehende Gedanken über Konsequenzen, die sich aus einem pathologischen Befund ergeben könnten [5]. Insofern gehört zur Beratung vor Pränataldiagnostik auch die Thematisierung möglicher Folgen. Während des Diagnoseprozesses benötigen manche Patientinnen zudem eine klare Stellungnahme zur Frage, ob und, wenn ja, welche weiteren Untersuchungen sinnvoll sind, damit sie nicht bei „Minibefunden“ in einen diagnostischen Sog hineingezogen werden. Die Kommunikation in diesem Kontext folgt den üblichen Strategien hinsichtlich der Aufklärung bezüglich diagnostischer Verfahren:

- Information hinsichtlich Zielsetzung und evtl. zu erwartender Befunde,
- zumindest „Anreißen“ der Möglichkeit, dass unerwartet auch schlechte Nachrichten folgen können und was das dann bedeutet,
- Unterstützung in der Entscheidungsfindung (Was ist sinnvoll, was nicht?).

2.1.2 Kommunikation während der Untersuchung

In den meisten Fällen bemerkt die Schwangere bzw. das Paar bereits während der Ultraschalluntersuchung, dass „etwas nicht stimmt“. Der Arzt kann nicht verbergen, dass er eine bestimmte Stelle besonders intensiv betrachtet, ein ernstes oder besorgtes Gesicht macht. Auch das Hinzuziehen eines Kollegen wird von den Patienten häufig als Hinweis auf „etwas Ernstes“ erlebt. Sollte also das „Nachschallen“ zur Praxis- oder Klinikroutine gehören, sollte dies den Patientinnen im Voraus mitgeteilt werden. Im Übrigen erleichtert es die Situation für die Patientin, wenn die eigenen Handlungen kommentiert werden. Das beinhaltet auch, dass Hinweise auf mögliche Auffälligkeiten gegeben werden sollten: „Diese Stelle möchte ich mir noch einmal genauer ansehen...“. Sollte es für die eigene

Konzentration wichtig sein, während der Untersuchung nicht zu sprechen, ist ein Hinweis im Vorfeld hilfreich für die Patientin und ihren Partner: „Machen Sie sich keine Sorgen, wenn ich nichts sage. Das bedeutet nur, dass ich konzentriert bin...“. So können sie dieses Verhalten richtig einordnen.

2.1.3 Mitteilung eines pathologischen fetalen Befunds

Ob nach Ultraschall, Bluttest oder invasiver Pränataldiagnostik, die Mitteilung einer pathologischen Diagnose wird von den Betroffenen meist als „Schock“ erlebt. Dieser kann ausgeprägt sein, wenn die Mitteilung „aus heiterem Himmel“ kommt und nicht bereits aufgrund von Voruntersuchungen Verdachtsmomente bestanden. Nicht selten zeigen sich Symptome einer akuten Belastungsreaktion (ICD-10: F43.0) in Form von starkem Weinen, Verzweiflung, Ängsten und/oder Niedergeschlagenheit. Aber auch Ärger oder völlige Sprachlosigkeit können vorkommen.

Cave

Vor allem bei Patientinnen, die äußerlich besonders gefasst wirken, laufen Ärzte Gefahr, den wahren Gemütszustand zu verkennen. Auch diese Patientinnen benötigen Betreuung und Kommunikation.

Durch das ärztliche Ansprechen von möglichen Gefühlen und Gedanken mittels Brückenfragen kann zumindest erreicht werden, dass die Patientin bzw. das Paar sich verstanden fühlt: „Ich könnte mir vorstellen, dass das für Sie jetzt ein großer Schlag ist und Sie im Moment nicht wissen, wie Sie reagieren sollen.“ oder „Von anderen Paaren in Ihrer Situation weiß ich, dass sie erst mal alleine reden wollten. Geht Ihnen das auch so?“ Weitere Ausführungen zu Gesprächstechniken s. in [6].

Unmittelbar nach Diagnosemitteilung kann das Angebot erfolgen, erst einmal eine Pause einzulegen, damit die Information zunächst ansatzweise verarbeitet werden kann, und die weiteren Konsequenzen und Schritte etwas später zu besprechen. Die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsspanne kann während einer akuten Belastungsreaktion deutlich eingeschränkt sein. Unter dem Eindruck der emotionalen Belastung kann auch die Urteils- und Entscheidungsfähigkeit von Betroffenen stark beeinträchtigt sein (Cave: Eventuell aus juristischer Sicht keine Einwilligungsfähigkeit!). Der Hinweis auf die Möglichkeit einer psychosozialen Beratung sollte bereits zu diesem Zeitpunkt erfolgen und als selbstverständlicher Teil des Beratungsprozesses dargestellt werden. Das gilt unabhän-

gig davon, ob die Option eines Schwangerschaftsabbruchs überhaupt im Raum steht. Eine qualifizierte Beratung gerade in diesem Stadium ist auch deshalb von besonderer Bedeutung, weil ein Schwangerschaftsabbruch wegen fetaler Anomalien ebenso wie das Austragen eines kranken bzw. behinderten Kindes auch langfristig zu psychischen Belastungen oder sogar krankheitswertigen Störungen führen kann [1], [2], [3], [8].

Anders als bei Schwangerschaftsabbrüchen nach Beratungsregelung in den ersten 3 Monaten (landläufig als „soziale Indikation“ bezeichnet) sieht das Gesetz keine psychosoziale Pflichtberatung vor, allerdings das verpflichtende **Angebot** einer psychosozialen Beratung. Seit die Neuregelung von Schwangerschaftsabbrüchen aus medizinischer Indikation vom Bundesrat im Juni 2009 gebilligt wurde, ist der Arzt verpflichtet, die Betroffene ausführlich und ergebnisoffen zu beraten und auf die Möglichkeit der psychosozialen Beratung hinzuweisen. Durch diese Änderung wurde zumindest in Schwerpunktpraxen und Spezialabteilungen von Kliniken die psychosoziale bzw. psychologische Beratung im Kontext von Pränataldiagnostik zunehmend zum Regelangebot. Letzten Endes hängt es von der „Selbstverständlichkeit“ ab, mit der ein Arzt die psychosoziale Beratung als Teil des Routineprozederes in schwierigen Fällen anbietet. Nach eigenen Erfahrungen haben Betroffene eine starke Tendenz, ein solches Beratungsangebot anzunehmen, zumal es ihnen außerhalb des ärztlichen Gesprächs die Möglichkeit bietet, emotionale Aspekte zu besprechen und Gefühle zuzulassen [4].

2.1.4 Indikationsstellung zum Schwangerschaftsabbruch

Nach ausführlicher ärztlicher Beratung – auch durch die anderen beteiligten Fachdisziplinen – kann deutlich werden, dass das Austragen der Schwangerschaft bzw. das Aufziehen des Kindes der Mutter nicht zuzumuten sind, weil sie körperlich oder seelisch Schaden erleiden würde und dieser nicht auf andere zumutbare Weise abwendbar ist. In solchen Situationen ist gemäß §218 Absatz 2a StGB [7] ein Schwangerschaftsabbruch auch nach der 12. SSW post conceptionem möglich. Eine solche medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch wird in der Regel von Pränatalmedizinern gestellt. Wenn allerdings die psychische Problematik führend ist, werden evtl. Psychiater hinzugezogen.

In der Praxis hat es sich bewährt, vor einer solchen Indikationsstellung zu klären, welcher Arzt ggf. den Abbruch bzw. den Fetozyd durchführen wird. Dies ist deshalb von großer Bedeutung, weil Ärzte ebenso wie Hebammen und Pflegepersonen nach eigenem Gewissen entscheiden können, ob sie sich an einem Schwangerschaftsabbruch beteiligen. Außerdem führen Richtlinien in manchen Kliniken dazu, dass Abbrüche grundsätzlich nicht oder nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden, und zwar unabhängig von der gestellten Indikation,

sondern vielmehr selektierend nach vorliegender Störung bzw. Behinderung und SSW.

Merke

Die Tatsache, dass die Gesundheit der Mutter im Vordergrund steht und letzten Endes prospektiv für die Zukunft beurteilt werden muss, macht die Situation für alle Beteiligten nicht leichter. Nicht nur medizinische Fakten müssen berücksichtigt werden, sondern auch eigene und gesellschaftliche Wertvorstellungen spielen dabei eine Rolle.

Die besondere Situation „infauste Prognose“

Gerade bei Fällen einer infausten bzw. letalen Prognose wird manchmal „routinemäßig“ die Beendigung der Schwangerschaft angestrebt. Im Einzelfall kann jedoch die Fortführung der Schwangerschaft bis zu einem späteren Stadium oder bis zur Spontanentbindung besser verarbeitet werden und sollte als Möglichkeit mit den Betroffenen besprochen werden. Liegt kein Zeitdruck vor, kann der Mutter bzw. dem Paar durch die verbleibende Zeit mit dem Kind im Mutterleib ein langsamer und ihren eigenen Möglichkeiten und Bedürfnissen entsprechender Abschied vom Kind ermöglicht werden. Ein weiterer Aspekt ist dabei, dass die Mutter bzw. die Eltern nach der Geburt ihr Kind beim Sterben begleiten können und nicht durch das Gefühl belastet werden, das Kind alleine gelassen oder sich gar gegen das Kind gewendet zu haben.

Das besondere Problem „Fetozyd“

Ein besonderes Problem ergibt sich, wenn die medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch erst so spät gestellt werden kann, dass ein Fetozyd durchgeführt werden muss. Den Eltern wird dabei weit mehr als bei einem Schwangerschaftsabbruch mit alleiniger Geburtseinleitung durch wehenfördernde Medikamente deutlich, dass sie ihr Kind aktiv töten lassen. Das verstärkt die ohnehin meist vorhandenen Schuldgefühle weiter. Für die betroffene Mutter stellt dieser Eingriff, den sie manchmal – um eine möglichst ruhige Situation zu gewährleisten – ohne ihren Partner durchstehen muss, eine extreme Belastung dar.

Praxistipp

Der Arzt muss während des Eingriffs zum Fetozyd hoch konzentriert sein. Das begrenzt naturgemäß seine verbale Kommunikation sehr. Es ist wichtig, dies der Patientin vorher anzukündigen, weil sie es sonst vielleicht anders interpretiert, z. B. als indirekte Verurteilung ihrer Entscheidung.

2.1.5 Psychosomatische Aspekte der ärztlichen Beratung

Im Folgenden werden die wichtigsten Aspekte in Kürze dargestellt, die aus psychosomatischer Sicht eine Rolle für die ärztliche Beratung bei einem eventuellen Schwangerschaftskonflikt spielen.

Klären der Ausgangssituation

Spätestens in der Situation, in der eine Frau bzw. der Partner die Frage nach einem Schwangerschaftsabbruch stellt, muss sich der beratende Arzt darüber im Klaren sein, ob nach seiner vorläufigen Einschätzung überhaupt die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft infrage kommt (z. B. vor dem Hintergrund des festgestellten fetalen Befunds oder des Alters der Schwangerschaft). Denn auch wenn nach dem Gesetz die gesundheitliche Situation der Mutter im Vordergrund steht und die Basis für die medizinische Indikation darstellt, ist auf der anderen Seite die Situation des Kindes zu berücksichtigen. Das bedeutet beispielsweise auch, dass mit fortschreitender Schwangerschaft das Lebensrecht des Kindes umso mehr wiegt. Ist eine Beendigung der Schwangerschaft prinzipiell denkbar, sollte dem Paar deutlich gemacht werden, dass eine solche Entscheidung nicht ad hoc gefällt wird. Vielmehr hat der Arzt für seine Entscheidungsfindung bestimmte Voraussetzungen zu erfüllen. Zudem ist die fundierte Auseinandersetzung des Paares mit seiner Situation und den möglichen Zukunftsperspektiven vor der Stellung der medizinischen Indikation unabdingbar. Dabei ist eine psychosoziale Beratung hilfreich. Selbst wenn es im eigenen Haus kein Angebot einer psychosozialen Beratung gibt, lässt sie sich in der gesetzlich festgeschriebenen Wartezeit von 3 Tagen zwischen Diagnosestellung und Indikationsstellung organisieren, da viele Schwangerschaftsberatungsstellen solche Beratungen anbieten. Will die betroffene Frau keine psychosoziale Beratung, muss sie vor Indikationsstellung unterschreiben, dass sie ein entsprechendes Angebot abgelehnt hat.

Den Entscheidungsprozess unterstützen

Die ärztliche Beratung soll der Frau bzw. dem Paar die Möglichkeit geben, sich vor dem Hintergrund fundierter Informationen mit der Frage auseinanderzusetzen, wie das Leben mit dem kranken bzw. behinderten Kind aussehen könnte und ob sie sich ein Leben mit dem Kind vorstellen können bzw. warum gerade nicht. Dafür ist das offene Ansprechen aller relevanten Aspekte notwendig, damit die Frau bzw. das Paar eine ausreichend breite Basis für die gedankliche Auseinandersetzung mit dem Thema hat. Das umfasst auch belastende Fragen wie etwa: „Wie wird es Ihnen damit gehen, wenn Sie sich irgendwann sagen, ‚Wir haben unser Kind getötet.‘“. In der psycho-

sozialen Beratung können diese Aspekte dann noch einmal vertieft werden. Dabei kann das andere Setting helfen, Raum für Gefühle und die differenzierte Betrachtung von Themen wie Schuld und Bewältigung, Hilfs- und Unterstützungsmöglichkeiten usw. zu haben [5].

Empathie, Neutralität und Offenheit

Das ärztliche Beratungsgespräch nach einer fetalen Diagnose muss gemäß Gesetz „ergebnisoffen“ geführt werden. Das bedeutet, dass die ärztliche Gesprächsführung prinzipiell immer empathisch, aber dennoch neutral sein sollte, und zwar unabhängig von eigenen Wert- und Moralvorstellungen. Das bedeutet auch, dass der Arzt die Patientin nicht beeinflusst und die Entscheidung nicht in eine bestimmte Richtung vorantreibt: „Es ist besser für Sie...“ Voraussetzung dafür ist allerdings, dass das Paar tatsächlich eine Wahlmöglichkeit hat (würde überhaupt ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt, s. o.).

Die schon thematisierte klare Benennung aller Aspekte ist besonders für die langfristige Bewältigung hilfreich. Natürlich ist das unter Umständen für alle Beteiligten belastend. Aber Betroffene gehen früher oder später selber mit sich „hart ins Gericht“. Um dafür vorbereitet zu sein, sollten diese Gedanken unter fachlicher Anleitung offen und ruhig ausgesprochen werden. Es kann auch sinnvoll sein, gerade darauf hinzuweisen: „Ich weiß, dass es für Sie sehr belastend ist, wenn ich das so frage; aber Sie werden das sowieso eines Tages tun. Damit Sie sich später nicht fragen, ob Sie die richtige Entscheidung getroffen haben, spreche ich das jetzt an.“

Aus der Situation resultierende Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Wut und Hilflosigkeit sollten ebenfalls angesprochen werden. Es kann hilfreich sein, wenn dem Paar vermittelt wird, dass die Äußerung solcher Gefühle „normal“ ist, dass diese dazu gehören und auch zugelassen werden sollten. Manche Patientinnen glauben, dass die Entscheidung für einen Abbruch nicht richtig sein kann, wenn sie doch gleichzeitig so traurig sind. Dann hilft der Hinweis, dass Trauer ein selbstverständlicher Teil der Situation ist, egal ob wegen eines Schwangerschaftsabbruchs oder wegen des nicht gesunden Kindes, das auf die Welt kommen wird.

Die rationale und die emotionale Ebene sollten bei der Entscheidungsfindung gezielt getrennt angesprochen werden, um für die Betroffenen evtl. bestehende Unterschiede deutlich zu machen. „Was sagt das Herz und was sagt der Verstand?“ Auftretende Divergenzen sollten thematisiert werden.

Praxistipp

In der Regel empfiehlt es sich, Beratungsgespräche mit dem betroffenen Paar gemeinsam zu führen. Deutlich werdende Differenzen und Übereinstimmungen bei den Partnern sollten angesprochen werden. Dies ist vor allem von Bedeutung, um gemeinsame Ressourcen zu mobilisieren, zum anderen aber auch, um zu verhindern, dass bestehende Differenzen später in der Partnerschaft ein Thema werden und zu Schuldgefühlen und gegenseitiger Schuldzuweisung führen.

Über das Angebot und die Vermittlung von Gesprächen mit spezialisierten Fachkollegen hinaus ist es wichtig, dem Paar Informationen über Kontaktmöglichkeiten zu Eltern anderer betroffener Kinder, Selbsthilfegruppen, Literatur usw. zur Verfügung zu stellen. Auch dabei kann die psychosoziale Beratung unterstützend wirken.

2.1.6 Ärztliche Perspektive

Abschließend sei noch auf die deutlichen psychischen Belastungen der Pränatalmediziner hingewiesen. Gerade bei der Mitteilung schwerwiegender pathologischer Befunde sind sie diejenigen, die den „Schock“ bei den Betroffenen auslösen. Sie haben damit die äußerst schwierige Aufgabe, das Paar in einer Grenzsituation zu betreuen, in der sie selbst auch an eigene innerliche, vielleicht ethisch-moralische Grenzen stoßen. Die bewusste Auseinandersetzung mit daraus resultierenden innerpsychischen Konflikten ist sinnvoll, z. B. im kollegialen Austausch bzw. in der Besprechung in einer Balint- oder Supervisionsgruppe (Gruppen mit Moderation durch einen speziell geschulten Gruppenleiter) oder auch mittels Intervention (ärztlicher Austausch in der Gruppe ohne Moderation).

Praxistipp

In der Pränataldiagnostik gilt noch mehr als in anderen Bereichen, dass pauschalisiertes Vorgehen den Betroffenen nicht gerecht wird. Es handelt sich jeweils um sehr spezifische Einzelfälle von Betroffenen, die mit ihrem jeweiligen Hintergrund, ihrem eigenen sozialen Gefüge und ihrer individuellen Persönlichkeit die ärztliche Beratung und Unterstützung benötigen. Den psychosomatischen Beratungsaspekten ist dabei besondere Bedeutung beizumessen.

Quellenangaben

- [1] Elder SH, Laurence KM. The impact of supportive intervention after second trimester termination of pregnancy for fetal abnormality. *Prenat Diagn* 1991; 11: 47–54
- [2] Fisch S, Báz E, Arolt V et al. Trauer von Müttern nach dem pränatalen oder perinatalen Verlust ihres Kindes. *Psychodyn Psychother* 2003; 2: 69–78
- [3] Hunfeld JA, Mourik MM, Passchier J et al. Do couples grieve differently following infant loss? *Psychol Rep* 1996; 79: 407–410
- [4] Meurers A, Eschholz EL, Thieser AE et al. Pränataldiagnostische Untersuchung: Wie können Gynäkologen die Entscheidungsfindung von Schwangeren vor Inanspruchnahme von PND unterstützen? *Frauenarzt* 2013; 54 (10): 948–957
- [5] Rohde A, Woopen C. *Psychosoziale Beratung im Kontext von Pränataldiagnostik. Evaluation der Modellprojekte in Bonn, Düsseldorf und Essen.* Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2007
- [6] Rohde A, Dorn A, Hocke A. *Psychosomatik in der Gynäkologie. Kompaktes Wissen – konkretes Handeln.* Stuttgart: Schattauer; 2017
- [7] Strafgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 13.11.1998 (BGBl. I S. 3 322), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 30.10.2017 (BGBl. I S. 3 618) geändert worden ist
- [8] Zeanah CH. Adaptation following perinatal loss: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28: 467–480

2.2 Kommunikation bei Fehlgeburten, Totgeburten und späten Schwangerschaftsabbrüchen

Almut Dorn, Anke Rohde

Schwangerschaftsverluste, vor allem frühe Fehlgeburten, sind nicht selten. Je nach Erwartung, Wünschen und Hoffnungen, die an eine Schwangerschaft geknüpft sind, können die Reaktionen auf den Verlust – unabhängig von der SSW – unterschiedlich heftig ausfallen. Selbst bei Frauen, die aufgrund ihrer Vorgeschichte vulnerabel sind für die Entwicklung einer Depression, kann mit guter ärztlicher Begleitung und frühzeitigen Interventionen im Sinne der Prävention gearbeitet werden. Oftmals wird damit die Entwicklung behandlungsbedürftiger Störungen verhindert, wie etwa die Ausbildung depressiver Syndrome oder psychosomatischer Störungsbilder, wie sie nach einem Verlusterlebnis vorkommen können.

Da die 3 in der Kapitelüberschrift genannten Problemkonstellationen mit sehr ähnlichen psychischen Begleit- und Folgeerscheinungen einhergehen, die sich bezüglich ihrer Dynamik von den anderen Schwangerschafts- bzw. postpartalen Problemkonstellationen unterscheiden, sollen sie im folgenden Abschnitt gemeinsam abgehandelt werden.

2.2.1 Problemkonstellationen

Fehlgeburten

Fehlgeburten werden von den betroffenen Frauen unterschiedlich verarbeitet, in Abhängigkeit davon, in welchem Stadium der Verlust der Schwangerschaft erfolgt. Durch die heute üblichen pränatalen diagnostischen Maßnahmen (wie etwa hochauflösenden Ultraschall mit Möglichkeit der Geschlechtsbestimmung, Erstellung von „3-D-Fotos“ des Kindes usw.) kommt es bereits sehr früh in der Schwangerschaft zu einer Personifizierung des Fetus. Das macht den Verlust dann sehr viel schwerer. Besonders wenn bereits mehrere Fehlgeburten aufgetreten sind, und noch mehr, wenn die Schwangerschaft Ergebnis einer Sterilitätsbehandlung war, ist die seelische Belastung für die betroffenen Frauen immens. Besonders trifft dies für den peripartalen Verlust eines Kindes zu, sei es durch intrauterinen Tod des Kindes kurz vor dem Geburtstermin, sei es unter der Geburt oder kurz danach.

Totgeburten

Beim späten intrauterinen Kindstod müssen die betroffenen Frauen den Prozess einer Entbindung durchmachen, oftmals induziert durch wehenauslösende Mittel. Diese unter Umständen Stunden bis Tage dauernde Entbindung stellt eine Extrembelastung dar, begleitet vom Trauerprozess, der oft mit intensiven Schuldgefühlen einhergeht: Man stellt sich die Frage, ob man selbst etwas falsch gemacht und damit den Tod des Kindes verursacht hat. Gerade diese Fragen können noch Jahre später immer wieder einmal gestellt werden.

Späte Schwangerschaftsabbrüche

Auch ein später Schwangerschaftsabbruch (nach der 12. SSW post conceptionem bzw. nach der 14. SSW post menstruationem) bei schwerer Erkrankung oder Fehlbildung des Kindes aus mütterlicher Indikation (medizinische Indikation gemäß §218 Abs. 2 StGB [4]) ist nicht selten von ausgeprägten psychischen Reaktionen begleitet [1]. Das Ausmaß der psychischen Belastung der betroffenen Mutter (bzw. der betroffenen Eltern) ist auch abhängig davon, in welchem Stadium der Schwangerschaft eine Fehl- oder Totgeburt erfolgt bzw. wann die Indikation zum späten Schwangerschaftsabbruch gestellt wird. Besonders die Diagnose einer kindlichen Fehlbildung bzw. zu erwartenden Behinderung führt bei der betroffenen Frau sehr häufig zu „Monsterfantasien“, zu einer inneren Distanzierung, verbunden mit starken Impulsen, das Kind „loszuwerden“, zu Insuffizienzgefühlen, zu Schuld- und Schamgefühlen bei der Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch und oftmals auch zum sozialen Rückzug.

Falls keine Fehlbildungen bestehen, die mit dem Leben nicht vereinbar sind (infauste Prognose z. B. bei schwerstem Herzfehler, Anecephalie usw.), wird im fortgeschrittenen Stadium einer Schwangerschaft zusätzlich die Fra-

ge eines Fetozyds vor der Geburtseinleitung anstehen. Dadurch werden die Eltern noch einmal zusätzlich belastet.

2.2.2 Psychische Reaktionen

Die psychischen Reaktionen nach einer Fehlgeburt, einer Totgeburt oder auch einem späten Schwangerschaftsabbruch können von verschiedenem Ausmaß und unterschiedlicher Dauer sein. In der Akutsituation besteht nicht selten die Symptomatik einer akuten Belastungsreaktion (sog. Schockreaktion; ICD-10 F43.0). Das ist auch bei anstehenden Entscheidungen bzw. im therapeutischen Prozess zu berücksichtigen. Im Zustand einer „akuten Belastungsreaktion“ kann die Kritik- und Entscheidungsfähigkeit einer betroffenen Frau erheblich eingeschränkt sein. Bis zu 1/3 aller Frauen entwickelt danach eine prolongierte Trauerreaktion, bis zu 50% eine länger anhaltende depressive Reaktion im Sinne der Anpassungsstörung (ICD-10 F43.2).

2.2.3 Therapie

Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist in den oben geschilderten Fällen (S.72) die Prävention der Entwicklung einer ausgeprägten psychischen Störung durch eine entsprechende Beratung – wenn möglich, noch vor der Entbindung – und durch Mitbetreuung auch über die Zeit hinaus. Die Beratung beider Elternteile sollte möglichst gemeinsam erfolgen, wünschenswert ist die Anwesenheit des Vaters auch bei der Entbindung. Das betroffene Paar sollte dahingehend beraten werden, bei einer Entbindung nach Totgeburt oder spätem Schwangerschaftsabbruch die Möglichkeit zu nutzen, vom Kind Abschied zu nehmen. So wird eine adäquate Trauerverarbeitung möglich gemacht. Das Abschiednehmen kann auf verschiedene Weise geschehen, z.B. durch Ansehen und Halten des Kindes, wobei äußere Fehlbildungen verdeckt werden können, sowie durch Mitnahme von Fotos und eines Fußabdrucks. Das Paar sollte außerdem immer ermutigt werden, dem Kind einen Platz in der Familie zu geben und die Trauer zuzulassen. Dazu können die Namensgebung und eine individuelle Bestattung beitragen, aber auch Rituale wie die Segnung durch den persönlichen oder auch einen Klinikgeistlichen. Soweit verfügbar, ist auch die Anbindung an eine Selbsthilfegruppe empfehlenswert; Literaturempfehlungen können ebenfalls sehr hilfreich sein.

Praxistipp

Da gerade in der akuten Belastungsreaktion die Betroffenen nur das Bedürfnis haben, „alles hinter sich zu bringen“, ist hinsichtlich der vorgenannten Aspekte ein aktives Ansprechen erforderlich, mit dem Hinweis, dass das die Bewältigung der Situation langfristig erleichtern kann, auch wenn es akut schmerzhaft und belastend ist.

2.2.4 Paarkonstellation

Auch die Paarkonstellation sollte beim Verlust eines Kindes nicht aus den Augen verloren werden: Sie spielt eine wesentliche Rolle für das psychische Befinden beider Elternteile. Wünschenswert ist die Einbeziehung des Partners in möglichst viele Prozesse der Beratung und Entscheidungsfindung sowie – soweit möglich – in alle eventuellen Eingriffe. Frauen erleben die Anwesenheit des Partners in einer solchen Situation meist als sehr unterstützend, vor allem emotional. Der Hinweis vorab, dass Männer und Frauen in der Regel ihre Trauer unterschiedlich ausdrücken, kann sehr entlastend wirken. Nicht selten haben Frauen den Eindruck, ihr Mann sei nicht so betroffen, weil er in sich gekehrt ist und nicht viel über das Thema sprechen möchte. Männer wiederum sind belastet durch die emotionalen Reaktionen ihrer Frauen.

2.2.5 Trauerprozess

Nach einer Verlustsituation – unabhängig von den Umständen – sollte der Trauerprozess nach wenigen Wochen zu einer deutlichen Entaktualisierung geführt haben. Das bedeutet nicht, dass die Trauer nicht noch sehr tief sein kann. Es bedeutet aber, dass Betroffene wieder in der Lage sind, ihren Alltag zu meistern und neben der Trauer auch andere Dinge im Leben eine Rolle spielen. Gelingt das überhaupt nicht, könnte es sich um eine sog. prolongierte Trauerreaktion handeln, die nicht selten auch in eine Depression im Sinne einer Anpassungsstörung (ICD-10 F43.2) übergeht. Spätestens dann sollte versucht werden, die betroffene Frau (oder auch ihren Partner) in eine psychotherapeutische Diagnostik und Behandlung zu vermitteln. Nach den aktuellen Richtlinien des Psychotherapeutengesetzes [3] müssen psychotherapeutische Praxen eine Notfallsprechstunde für solche Fälle vorhalten. Dort kann dann nach einigen Gesprächen entschieden werden, ob eine längerfristige Psychotherapie erforderlich ist und wie diese gestaltet werden sollte.

Praxistipp

Zu vermeidbaren Betreuungsfehlern s. im Zusammenhang mit der Kommunikation und Beratung in der Pränataldiagnostik. Weitere Ausführungen zu diesem Thema finden sich auch im aktuellen Lehrbuch „Psychosomatik in der Gynäkologie“ [2].

Quellenangaben

- [1] Rohde A, Wooten C. Psychosoziale Beratung im Kontext von Pränataldiagnostik. Evaluation der Modellprojekte in Bonn, Düsseldorf und Essen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2007
- [2] Rohde A, Hocke A, Dorn A. Psychosomatik in der Gynäkologie. Kompaktes Wissen – konkretes Handeln. Stuttgart: Schattauer; 2017
- [3] Psychotherapeutengesetz vom 16.06.1998 (BGBl. I S. 1311), das zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 23.12.2016 (BGBl. I S. 3 191) geändert worden ist
- [4] Strafgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 13.11.1998 (BGBl. I S. 3 322), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 30.10.2017 (BGBl. I S. 3 618) geändert worden ist

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [5] Dorn A, Rohde A. Krisen in der Schwangerschaft. Ein Wegweiser für schwangere Frauen und alle, die sie begleiten. Stuttgart: Kohlhammer; 2021
- [6] Künzer-Riebel B, Lutz G. Nur ein Hauch von Leben. Lahr: Kaufmann; 2011
- [7] Lothrop H. Gute Hoffnung – jähes Ende. Fehlgeburt, Totgeburt und Verluste in der frühen Lebenszeit. Begleitung und neue Hoffnung für Eltern. Vollständig überarbeitete Neuausgabe. München: Kösel; 2016
- [8] Schäfer K. Ein Stern, der nicht leuchten konnte. Ein Buch für Eltern, deren Kind früh starb. 2. Aufl. Freiburg: Herder; 2008
- [9] Wolter H. Meine Folgeschwangerschaft – Begleitbuch für Schwangere, ihre Partner und Fachpersonen nach Fehlgeburt, stiller Geburt oder Neugeborenentod. Salzburg, Österreich: Edition Riedenburger; 2010

2.2.6 Wichtige Internetadressen

- Bundesverband Verwaiste Eltern und Geschwister in Deutschland e. V.: <https://www.veid.de/>
- Die Schmetterlingskinder: <http://www.schmetterlingskinder.de/>
- Initiative Regenbogen Glücklose Schwangerschaft: <http://initiative-regenbogen.de/>
- MaximilianProjekt: <http://www.maximilianprojekt.de/>

2.3 Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit

Wolfgang E. Paulus

Zwischen 1958 und 1961 wurden rund 10 000 Kinder mit schweren Gliedmaßendefekten geboren, deren Mütter das Schlafmittel Thalidomid eingenommen hatten. Seitdem herrscht bei Pharmazeuten, Ärzten und Patientinnen große Zurückhaltung, häufig jedoch auch irrationale Angst im Hinblick auf den Einsatz von Arzneimitteln in der Schwangerschaft. Aus haftungsrechtlichen Gründen geben die pharmazeutischen Hersteller bei vielen Präparaten in der Fachinformation unter der Rubrik „Schwangerschaft“ bzw. „Stillzeit“ „kontraindiziert“ oder zumindest „strenge Indikationsstellung“ an. Damit wird dem verordnenden Arzt die Verantwortung übertragen.

Merke

Es ist jedoch keine Noxe bekannt, die zu 100 % eine Fruchtschädigung verursacht. Röteln (ca. 50 %) und Thalidomid (ca. 30 %) gelten als die Noxen, die am häufigsten tatsächlich zu Schäden geführt haben. Auch ohne Arzneytherapie beträgt die spontane Fehlbildungsrate ca. 3–5 %.

2.3.1 Grundregeln der Pränataltoxikologie

Die Empfindlichkeit des Embryos gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seinem Entwicklungsstadium ab. In den ersten beiden Wochen nach Konzeption werden eventuelle Schäden aufgrund der Pluripotenz der Zellen repariert oder die Frucht stirbt bei einer ausgeprägten Noxe völlig ab. Das Fehlbildungsrisiko wird in dieser Phase für gering gehalten (Alles-oder-Nichts-Prinzip). Während der Organogenese (Tag 15–56 nach Konzeption) besteht die größte Sensibilität gegenüber exogenen Noxen. In dieser Phase werden die meisten Fehlbildungen ausgelöst. In der anschließenden Fetalperiode nimmt die Empfindlichkeit der Frucht gegenüber exogenen Noxen zwar ab, doch können auch in dieser Zeit schwerwiegende Funktionsstörungen der kindlichen Organe entstehen. Die Störung der embryonalen Differenzierung nimmt proportional zur Dosis des embryotoxischen Faktors zu.

2.3.2 Arzneimittelstoffwechsel in der Schwangerschaft

Aufgrund der Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens muss man von einem deutlich vergrößerten Verteilungsraum für exogen zugeführte Substanzen ausgehen. Bei einer erforderlichen Dauertherapie sollte der Plasmaspiegel des Wirkstoffs während der Schwangerschaft wiederholt kontrolliert werden. Durch Veränderung des Serumweißmusters variiert bei Substanzen mit Proteinbindung der frei verfügbare wirksame Anteil. Die Aktivierung mütterlicher Leberenzyme durch die ansteigenden Sexualsteroidkonzentrationen kann zu einer beschleunigten Inaktivierung von Arzneimitteln führen.

Die meisten Arzneimittel erreichen über die Plazenta den Feten. Dabei ist meist eine Konzentrationsabnahme von Mutter zu Kind festzustellen. Lipophile Substanzen passieren im Gegensatz zu hydrophilen Substanzen relativ leicht die Plazenta. Bei einer Molekularmasse von mehr als 1000 ist mit einer geringen Plazentagängigkeit zu rechnen (z. B. Insulin, Heparin). Sind Wirkstoffe stark an mütterliches Plasmaeiweiß gebunden, ist ebenfalls nur ein geringer diaplazentarer Transfer zu erwarten.

Bereits im 3. Schwangerschaftsmonat beginnt die kindliche Leber, Fremdstoffe zu metabolisieren. Das kann

ebenfalls zu einer Konzentrationsabnahme eines Arzneimittels im fetalen Organismus beitragen. Andererseits sind manche Enzymsysteme vor allem bei Frühgeborenen noch so wenig ausgereift, dass sich gewisse peripartal verabreichte Medikamente anreichern können.

2.3.3 Beurteilung des teratogenen Risikos

Vor der Zulassung eines Präparats werden von der pharmazeutischen Industrie reproduktionstoxikologische Tierexperimente durchgeführt. Leider sind diese Daten nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Aufgrund einer unterschiedlichen genetischen Ausstattung führen exogene Noxen nicht zwangsläufig zu gleichen Resultaten beim Menschen. Darüber hinaus werden in den Tierversuchen meist extrem hohe Dosierungen verabreicht, die die humantherapeutischen Größenordnungen um Potenzen übersteigen.

Kontrollierte Studien an schwangeren Patientinnen verbieten sich meist aus ethischen Gründen, sodass – im Gegensatz zu den sonst überwiegend gut dokumentierten Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln – relativ wenig fundiertes Datenmaterial aus kontrollierten Studien in der Schwangerschaft vorliegt.

Erkenntnisse über die Teratogenität von Arzneimitteln beim Menschen lassen sich auch durch Sammlung von Fällen nach Exposition in Unkenntnis der Gravidität gewinnen. Einen idealen Zugang zu diesem Kollektiv besitzen teratologische Beratungsstellen.

2.3.4 Risikoklassifizierung von Arzneimitteln

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollen Arzneimittel grundsätzlich nur bei strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind angewendet werden. Eine Gegenanzeige (Kontraindikation) oder Anwendungsbeschränkung (strenge Indikationsstellung) in Schwangerschaft bzw. Stillzeit lässt den Arzt im Unklaren darüber, wie schwerwiegend diese Angabe sein kann. So können dieser Aussage Erkenntnisse über eine Schädigung der Frucht bzw. des Säuglings zugrundeliegen; sie kann aber auch aus Vorsichtsgründen angegeben sein, ohne dass sich bei langjähriger Anwendung ein Verdacht auf eine Fruchtschädigung ergeben hat.

Von verschiedenen Institutionen wurde versucht, die pränatale Toxizität von Arzneimitteln in Risikogruppen einzustufen. Da es sich insbesondere in Anbetracht des häufig eingeschränkten Kenntnisstands nur um eine grobe Kategorisierung handelt, sind diese Schemata für die individuelle Risikobeurteilung oft nur von begrenztem Nutzen.

Cave

Die in Deutschland gebräuchliche Klassifizierung von Arzneimitteln in 11 Kategorien (Rote Liste) lässt keine klare Unterscheidung zwischen Therapieempfehlung einerseits und zurückliegender Exposition andererseits zu.

2.3.5 Vorsichtsmaßnahmen bei Frauen im fertilen Alter

Bei Verordnungen an Frauen im fertilen Alter sollte man immer auch an die Möglichkeit einer bestehenden oder in Kürze eintretenden Schwangerschaft denken. Eine Anwendung von erprobten älteren Präparaten ist diesbezüglich vorzuziehen. Ist eine Behandlung mit erwiesenen Teratogenen unumgänglich, sollte für eine sichere Kontrazeption gesorgt werden (z. B. bei Retinoiden).

2.3.6 Empfehlungen bei Kinderwunsch bzw. eingetretener Gravidität

Bei chronisch kranken Patientinnen sollte man bei Kinderwunsch eine frühzeitige Einstellung auf eine in der Schwangerschaft erprobte Medikation anstreben. Für die meisten Erkrankungen existieren Therapieoptionen, die kein teratogenes Risiko mit sich bringen.

Praxistipp

Auf keinen Fall sollte bei Patientinnen mit chronischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Epilepsie oder arterieller Hypertonie aus Angst vor Fehlbildungen auf jegliche Medikation verzichtet werden. Ein abruptes Absetzen kann nämlich zu einer Exazerbation der Grunderkrankung mit schweren Folgen für Mutter und Kind führen. Grundsätzlich sind Monotherapien mit einer möglichst moderaten Dosierung anzustreben. Dies gilt insbesondere für die sensible Zeit der Organogenese im 1. Schwangerschaftsdrittel.

2.3.7 Schädigung durch Arzneimittelanwendung

Oft werden von Patientinnen in Unkenntnis der Gravidität Medikamente eingenommen. Die aus juristischen Gründen sehr vorsichtig formulierten Angaben der Beipackzettel verursachen bei Schwangeren und betreuenden Ärzten häufig große, aber meist unbegründete Besorgnis. Eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch lässt sich nur bei wenigen Präparaten ableiten, sofern diese in der sensiblen Phase der Organogenese verabreicht worden sind.

Die in ► Tab. 2.1 aufgeführten Arzneimittel müssen als embryotoxisch eingestuft werden. Unter diesen Substanzen ist jedoch in Abhängigkeit von Dosis und Expositionszeit nur in wenigen Situationen (z. B. bei Retinoiden, Zytostatika im 1. Trimenon) ein Abbruch der Schwangerschaft ernsthaft zu erwägen. Ansonsten sollte lediglich die Pränataldiagnostik intensiviert werden.

Bei Anwendung in der Fetalperiode (2. bzw. 3. Trimenon) ist unter Therapie mit den in ► Tab. 2.2 aufgelisteten Substanzen mit Komplikationen zu rechnen. Bei einer Anwendung bis unmittelbar zur Geburt sollte man auf die in ► Tab. 2.3 genannten Probleme beim Neugeborenen achten.

2.3.8 Abklärung durch Pränataldiagnostik

Mit den Möglichkeiten der modernen Pränataldiagnostik lässt sich bei vielen Medikamentenexpositionen mit einem teratogenen Risiko ein zuverlässiger Fehlbildungsausschluss durchführen. Neuralrohrdefekte, Herzfehler oder Extremitätendefekte sind typische Beispiele für Anomalien, die einer Diagnostik mit hochauflösenden Ultraschallgeräten gut zugänglich sind.

Merke

Häufig werden Patientinnen nach Medikamentenexposition um den Zeitpunkt der Konzeption herum bzw. im Embryonalstadium Fruchtwasserpunktionen zur Abklärung einer eventuellen Schädigung angeboten. Da jedoch nur in wenigen Fällen mit einem Einfluss eines Medikaments auf den Karyotyp zu rechnen ist, kann man eine invasive Diagnostik aus diesem Grunde nicht rechtfertigen.

Tab. 2.1 Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Embryonalperiode.

Medikamente	Schädigung
Aminoglykoside (parenteral)	Oto- bzw. Nephrotoxizität
Androgene	Maskulinisierung (ab ca. 8. SSW)
Carbamazepin	Neuralrohrdefekte; kardiovaskuläre, skelettale, gastrointestinale und urogenitale Anomalien
Ergotamin	Disruptionsanomalien
Glukokortikoide	bei hochdosierter systemischer Gabe evtl. leichte Zunahme orofazialer Spaltbildungen
Kumarinderivate (Acenocoumarol, Phenprocoumon, Warfarin)	multiple Fehlbildungen (bei Exposition über die SSW 5 hinaus), z. B. Gesichtsdysmorphien, Extremitätenhypoplasien, Hör- und Sehstörungen, Retardierung, intellektuelle Entwicklungsverzögerung
Leflunomid	Anophthalmie bzw. Mikrophthalmie, Hydrozephalus, Skelettanomalien im Tierversuch bei moderaten Dosen (beim Menschen bislang keine Bestätigung!)
Lithium	Herz- bzw. Gefäßfehlbildungen, z. B. Ebstein-Anomalie (nach neuen Publikationen nur gering erhöhtes Risiko)
Methotrexat	kraniofaziale Dysmorphien, Skelettanomalien, Herzfehler, Neuralrohrdefekte, mentale Retardierung
Misoprostol	Hirnnervendefekte, Extremitätendefekte
Mycophenolatmofetil	orofaziale Spaltbildung, Mikrotie, Atresie des äußeren Gehörgangs, Mikrognathie, Hypertelorismus
Penicillamin	Bindegewebsschäden
Phenobarbital	Herzfehler
Phenytoin	kraniofaziale Dysmorphien, Lippen- und Gaumenspalten, Extremitätenanomalien, Wachstumsretardierung, Herzfehler, Einschränkungen der kognitiven Entwicklung
Radiopharmaka	multiple Defekte (z. B. Mikrozephalie)
Retinoide bzw. Vitamin A (> 25 000 IE/Tag)	multiple Fehlbildungen, z. B. zentralnervöse Defizite, Gesichtsdysmorphien, kardiovaskuläre Defekte
Thalidomid	Extremitätenfehlbildungen
Valproat	Neuralrohrdefekte, Extremitätendefekte, kardiovaskuläre Anomalien, Gaumenspalten, Hypospadien, neurologische Langzeitschäden
Zytostatika	multiple Fehlbildungen, z. B. Skelettanomalien

SSW = Schwangerschaftswoche

Tab. 2.2 Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Fetalperiode.

Medikamente	Schädigung
ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten	Nierenschäden
Aminoglykoside (parenteral)	Oto- bzw. Nephrotoxizität
Androgene	Maskulinisierung
Antiphlogistika (nicht steroidal)	Verschluss des Ductus arteriosus (bei andauernder Anwendung im letzten Trimenon)
Ergotamin	Perfusionsstörung, Fruchttod
Glukokortikoide	Wachstumsretardierung
Jodüberdosierung	Hypothyreose
Kumarinderivate	intrazerebrale Blutung
Radiopharmaka	multiple Defekte, Leukämie
Tetrazykline	Gelbfärbung der Zähne, vermindertes Wachstum der Röhrenknochen
Zytostatika	Immunsuppression, Wachstumsretardierung

ACE = Angiotensin-converting Enzyme

Tab. 2.3 Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Peripartalperiode.

Medikamente	Schädigung
ACE-Hemmer	Nierenschäden
Aminoglykoside (parenteral)	Oto- bzw. Nephrotoxizität
Antidepressiva (tri- bzw. tetrazyklisch)	Anpassungsstörungen
Barbiturate	Atemdepression, Entzugssymptome
Benzodiazepine	Anpassungsstörungen, Entzugssymptome
Chloramphenicol	Grey-Syndrom (aschgraues Hautkolorit, Hypothermie, Erbrechen, Zyanose, Atemdepression, Kreislaufversagen)
Ergotamin	Perfusionsstörung, Fruchttod
Kumarinderivate	Blutungsrisiko
Lithium	Zyanose, Hypotonie, Hypothermie, Lethargie
Neuroleptika	Anpassungsstörungen, extrapyramidalmotorische Störung
Nitrofurantoin	hämolytische Anämie, Ikterus
Opiate	Entzugssymptome
Sulfonamide	Hyperbilirubinämie
Tetrazykline	Gelbfärbung der Zähne

ACE = Angiotensin-converting Enzyme

2.3.9 Arzneimittel der Wahl in der Schwangerschaft

► Tab. 2.4 zeigt eine Positivliste erprobter Wirkstoffe bei häufigen Behandlungsindikationen in der Schwangerschaft.

Antibiotika, Tuberkulostatika, Virustatika und Antimykotika

- Penicilline und Cephalosporine zählen zu den Antibiotika 1. Wahl in der Schwangerschaft.
- Tetrazykline gelten erst ab der 16. SSW als problematisch, wenn die Mineralisierung von Knochen und Zähnen beginnt.

Tab. 2.4 Arzneimittel der Wahl in der Schwangerschaft.

Indikation	Wirkstoffe
Allergie	<ul style="list-style-type: none"> • Cromoglicinsäure • Antiallergika wie Dimetinden, Clemastin, Loratadin, Cetirizin, Terfenadin, Fexofenadin • Glukokortikoide (lokal, inhalativ, bei systemischer Gabe möglichst Prednisolon)
Antikoagulation	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin (auch niedermolekulares Heparin) • ASS (Low Dose)
Asthma bronchiale	<ul style="list-style-type: none"> • möglichst inhalative Therapie • erprobte Betamimetika (z. B. Fenoterol, Reproterol, Salbutamol) • Cromoglicinsäure • Glukokortikoide (z. B. Budesonid)
Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon bzw. Prednison (bei Dauertherapie bis 0,5 mg/[kg Körpergewicht · Tag]; als Stoßtherapie bis 1000 mg/Tag) • unter strenger Indikationsstellung Azathioprin, Hydroxychloroquin, nicht plazentagängige Biologika (z. B. Certolizumab)
bakterielle Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilline, Cephalosporine, Clindamycin, Spiramycin • im 2. Trimenon Cotrimoxazol • Makrolide (Azithromycin, Roxithromycin, Erythromycin), vor allem bei Allergie gegen β-Lactam-Antibiotika
chronisch-entzündliche Darm-erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Mesalazin (im letzten Trimenon maximal 2 g/Tag) • unter strenger Indikationsstellung Glukokortikoide (Budesonid, Prednisolon), Azathioprin
Depression	<ul style="list-style-type: none"> • ältere trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin) • SSRI (Citalopram, Sertralin)
Epilepsie	<ul style="list-style-type: none"> • möglichst niedrigdosierte Monotherapie im 1. Trimenon unter Folsäuresubstitution mit erprobten Substanzen (z. B. Lamotrigin, Levetiracetam)
Erbrechen	<ul style="list-style-type: none"> • Doxylamin • Dimenhydrinat • Meclozin
Gastritis bzw. Ulkusprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> • aluminiumfreie Antazida (z. B. Hydrogenkarbonat) • Ranitidin, Omeprazol
Husten	<ul style="list-style-type: none"> • Antitussivum: Dextromethorphan • Mukolytikum: Ambroxol
Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Methyldopa: 1. Wahl • Betablocker (Metoprolol): 2. Wahl • ab 2. Trimenon erprobte Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin, Dihydralazin)
Mykose	<ul style="list-style-type: none"> • Nystatin • Clotrimazol
Schizophrenie	<ul style="list-style-type: none"> • ältere Phenothiazine, Haloperidol • inzwischen ausreichende Datenlage für Antipsychotika der 2. Generation z. B. Quetiapin
Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol: möglichst in Dauer und Dosis begrenzt • ASS, Diclofenac, Ibuprofen (2. Wahl; keine Dauermedikation im letzten Trimenon) • bei Bedarf kurzfristiger Einsatz von Opioidanalgetika (z. B. Tramadol, Pethidin, Tilidin) • Lokalanästhesie mit Articain, Bupivacain

ASS = Azetylsalizylsäure, SSRI = selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer

- Aminoglykoside entfalten eine relevante systemische Wirkung nur nach parenteraler Applikation. Nach Streptomycin- und Kanamycininjektionen wurden Gehörschäden bei exponierten Kindern beobachtet. Eine lokale Applikation (z. B. Augentropfen) ist angesichts der geringen Resorption zulässig.
- Aufgrund des Folsäureantagonismus bestanden Bedenken gegen den Einsatz von Sulfonamiden und Trimethoprim in der Frühschwangerschaft. Wegen der Verdrängung von Bilirubin aus der Plasmaeiweißbindung sollten Sulfonamide in den letzten Tagen vor Geburt nicht eingesetzt werden, um einen verstärkten Neugeborenenikterus zu vermeiden.
- Wegen Knorpelschäden bei Hunden in der Wachstumsphase wurden Chinolone (z. B. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin) als potenzielle Teratogene betrachtet. Entsprechende Veränderungen ließen sich jedoch bisher weder bei Tieren noch beim Menschen in der Schwangerschaft nachvollziehen.
- Zwar wurde bei Tierversuchen mit hochdosiertem Metronidazol ein mutagenes und kanzerogenes Potenzial festgestellt, doch konnte man beim Menschen nach langjähriger Erfahrung kein teratogenes Potenzial erkennen.
- Da eine aktive Tuberkulose auch in der Schwangerschaft behandelt werden sollte, ist der Einsatz von Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol sowie Pyrazinamid als Reservemittel durchaus zulässig.
- Aciclovir zur Herpestherapie kann lokal problemlos, bei strenger Indikation auch systemisch angewendet werden.
- Eine lokale antimykotische Therapie ist in der Schwangerschaft mit Nystatin und Clotrimazol möglich. Eine systemische Therapie mit Antimykotika (z. B. Fluconazol) sollte nur unter strenger Indikationsstellung nach dem 1. Trimenon erfolgen.

Analgetika und Antiphlogistika

- Paracetamol gilt als Analgetikum und Antipyretikum der 1. Wahl in allen Phasen der Schwangerschaft (maximale Tagesdosis: 2000 mg), jedoch sollte die Gabe in Dauer und Dosis möglichst begrenzt erfolgen. Neuere epidemiologische Studien weisen auf mögliche Zusammenhänge mit neurologischen Entwicklungsschäden nach längerfristiger Anwendung in der Schwangerschaft hin.
- Die Substanzklasse der nicht steroidal NSAID enthält zahlreiche Vertreter. Die älteren Substanzen Ibuprofen, Diclofenac und Indometacin dürfen in den ersten 2 Schwangerschaftsdritteln vorübergehend unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Im letzten Trimenon ist jedoch wegen eines möglichen vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus bei Dauertherapie mit all diesen Prostaglandinsynthesehemmern Vorsicht geboten. Als weitere Komplikation einer Langzeitanwendung von NSAID im letzten Trimenon traten gehäuft fetales Nierenversagen und Oligohydramnion auf.

- Entsprechende Empfehlungen gelten auch für Metamizol, das in epidemiologischen Studien mit Blutbildveränderungen und kindlichen Tumoren in Zusammenhang gebracht wurde.
- Reichen Paracetamol oder NSAID nicht zur Schmerztherapie aus, dürfen vorübergehend auch ältere orale Opioide wie Tramadol oder Tilidin verordnet werden. Bei chronischer Anwendung kann jedoch Abhängigkeit bei Mutter und Kind eintreten.
- Glukokortikoide haben eine unterschiedlich starke Plazentagängigkeit. Ein besonders ausgeprägter diaplazentarer Übertritt besteht bei den fluorinierten Kortikosteroiden (Betamethason, Dexamethason), gering ist der Übergang bei Prednison bzw. Prednisolon. Deshalb sollte bei systemischer Gabe bevorzugt Prednison bzw. Prednisolon eingesetzt werden.

Antiallergika

- Unter den Antihistaminika finden sich keine nachweislich teratogenen Substanzen. Nach langjähriger Anwendung ergaben sich keine Anhaltspunkte für Teratogenität bei Chlorphenamin, Clemastin, Dimetinden, Diphenhydramin, Hydroxyzin und Meclozin. Da diese älteren Wirkstoffe häufig sedierende Effekte besitzen, ist bei Langzeitbehandlung bis zur Geburt auf Schläffheit und Entzugssymptome (Diarrhö, Zitterigkeit) zu achten. Inzwischen ist die Datenlage auch für die Anwendung der neueren Antiallergika Cetirizin, Loratadin und Fexofenadin ausreichend.
- Cromoglicinsäure vermindert die Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen, sodass es sich zur Prävention allergischer Beschwerden nicht nur der Bronchien, sondern auch der Nase, der Augen und des Darmes eignet.

Asthmatherapie

- Die Therapie eines Asthma bronchiale kann auch in der Schwangerschaft dem aktuellen Therapiestufenplan entsprechend fortgesetzt werden.
- Zur Asthmatherapie empfiehlt sich vor allem die inhalative Applikation, da sich auf diesem Wege die systemische Belastung deutlich reduzieren lässt.
- Aus der Klasse der Betasympathomimetika haben sich in der Schwangerschaft die Substanzen Fenoterol, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin bewährt. Die neueren Derivate Salmeterol und Formoterol besitzen geringe systemische Effekte und dürften die embryonale Entwicklung ebenfalls kaum beeinflussen.
- Unter den inhalativen Glukokortikoiden liegen in der Schwangerschaft vor allem Erfahrungen für Budesonid und Beclometason vor, die als Dosieraerosol in allen Phasen der Schwangerschaft zulässig sind.

Antihypertensive Therapie

- Bei Planung einer Schwangerschaft sollte eine arterielle Hypertonie bevorzugt mit Methyldopa oder älteren Betablockern (Metoprolol) eingestellt werden. In der Frühschwangerschaft beobachtet man physiologischerweise oft einen Blutdruckabfall, sodass ein Auslassversuch zu erwägen ist. Falls es im Verlauf der Schwangerschaft zu einem Wiederauftreten der Hypertonie kommt, sollte bevorzugt Methyldopa eingesetzt werden.
- Kardioselektive Betablocker (z. B. Metoprolol) sind Antihypertensiva der 2. Wahl. Ihre Anwendung ist in der Schwangerschaft grundsätzlich möglich, wird aber vor allem bei IUGR kritisch bewertet. Nach dem 1. Trimenon kommen als Mittel 2. Wahl Kalziumantagonisten (Nifedipin) oder Dihydralazin infrage. Bei einer ausgeprägten schwangerschaftsinduzierten Hypertonie steht das antikonvulsiv wirksame Magnesium zur Verfügung.
- Tritt eine Schwangerschaft unter Dauermedikation mit ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ein, sollte umgehend auf eines der bewährten Antihypertensiva umgestellt werden. Unter Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten traten Probleme bei Fortsetzung der Medikation im 2. und 3. Trimenon auf (Oligohydramnion, Hypoplasie der Schädelknochen, Niereninsuffizienz, intrauteriner Fruchttod).

Antikoagulation

- Das Mukopolysaccharid Heparin ist bei einer Molekularmasse von ca. 15 000 nicht plazentagängig, sodass eine unmittelbare Beeinträchtigung der embryonalen bzw. fetalen Entwicklung nicht denkbar ist. Angesichts einer Molekularmasse von ca. 5000 passieren auch die niedermolekularen Heparine nicht die Plazenta.
- Da die Kumarinderivate Phenprocoumon, Acenocoumarol und Warfarin gut plazentagängig sind, erreichen sie im Gegensatz zu Heparin den Feten. Unter Therapie mit diesen Präparaten wurde ein schwerwiegendes Fehlbildungssyndrom beschrieben (Hypoplasie der Nase, Extremitätenhypoplasie, Störungen der Augenentwicklung, IUGR, intellektuelle Entwicklungsverzögerung, Hörstörungen, kongenitale Herzfehler, Wirbelsäulendefekte). Die kritische Phase für eine Warfarinembryopathie wird in der 6.–12. Woche nach Konzeption angenommen. Nach den bisherigen Erfahrungen trat bei Umstellung der Medikation auf Heparin bis zur 6. Woche nach Empfängnis unter Phenprocoumon- bzw. Acenocoumaroltherapie keine Zunahme der Fehlbildungsrate auf.

- Für die neuen direkten oralen Antikoagulanzen Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Dabigatran und Argatroban ist die Datenlage zum Einsatz in der Schwangerschaft noch unzureichend.

Merke

Grundsätzlich sollte eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft auf niedermolekulares Heparin umgestellt werden.

Antikonvulsiva

- Kinder epileptischer Mütter gelten wegen erhöhter Fehlbildungsraten als Risikokollektiv. In diesem Zusammenhang wurden kraniofaziale Dysmorphien, Verkürzungen der Endglieder von Fingern und Zehen, Wachstumsretardierungen, Herzfehler und Einschränkungen der kognitiven Entwicklung registriert. Auch ein Einfluss der mütterlichen Grunderkrankung ist nicht auszuschließen.
- Bei Kinderwunsch sollte in 1. Linie die Anfallsfreiheit der Patientin gewährleistet sein.
- Eine Monotherapie ist hinsichtlich des Fehlbildungsrisikos einer Kombinationstherapie vorzuziehen. Insbesondere während der Organogenese sollte die niedrigste effektive Dosis unter Serumspiegelkontrolle eingesetzt werden.
- Eine dosisabhängige Häufung von Neuralrohrdefekten ist vor allem für Valproinsäure und Carbamazepin anzunehmen. Eine tägliche Folsäuregabe (4–5 mg/Tag) bereits vor Konzeption und während des 1. Trimenons wird daher empfohlen.
- Neuere Untersuchungen deuten auf ein deutlich höheres Fehlbildungsrisiko unter Therapie mit Valproinsäure (ca. 13 %) gegenüber anderen Antikonvulsiva hin. Bei Kinderwunsch sollte interdisziplinär mit dem betreuenden Neurologen die Möglichkeit einer Umstellung auf ein erprobtes Alternativmedikament wie Lamotrigin oder Levetiracetam diskutiert werden.

Merke

Jeder Epileptikerin muss eine sorgfältige Pränataldiagnostik angeboten werden.

Psychopharmaka

Merke

Perinatal können Psychopharmaka zu einer Anpassungsstörung oder aber zu einem Entzugssyndrom führen, sodass in dieser Phase eine relative Kontraindikation besteht.

- Psychopharmaka sind meist gut plazentagängig und greifen auch in den Neurotransmitterhaushalt des Ungeborenen ein. Inwieweit daraus Verhaltensänderungen beim Kind resultieren können, ist nicht eindeutig geklärt. Eine deutliche Zunahme kongenitaler Anomalien konnte bislang für keinen Wirkstoff nachgewiesen werden. Jedoch fehlen für etliche neuere Substanzen ausreichende Fallzahlen.
- Trizyklische Antidepressiva gelten als geeignet zur Behandlung von Depressionen in der Schwangerschaft. Eine Monotherapie mit lange eingeführten Präparaten wie Amitriptylin, Desipramin, Imipramin oder Nortriptylin ist bei entsprechender Indikation akzeptabel. Unter den SSRI liegen insbesondere zu Sertralin und Citalopram reichlich Daten vor, die eine Fortsetzung der Medikation in der Schwangerschaft vertretbar erscheinen lassen. In einer großen skandinavischen Kohortenstudie fand man auch bei Einnahme von SSRI in der 2. Schwangerschaftshälfte nur ein gering erhöhtes Risiko für eine pulmonale Hypertonie des Neugeborenen: absolutes Risiko 3,0:1000 Neugeborene im Vergleich zu 1,2:1000 Fälle in der unbelasteten Bevölkerung.
- Treten bei Schwangeren psychomotorische Erregungszustände, Angst und Trugwahrnehmungen auf, lässt es sich oft nicht vermeiden, die Medikation mit Neuroleptika auch in der Gravidität fortzusetzen. Eine niedrigdosierte Monotherapie (Haloperidol, ältere Phenothiazine) wäre zwar mit der Schwangerschaft vereinbar, wird aber wegen des Nebenwirkungsspektrums dieser Substanzen oft schlecht toleriert. Nach Langzeittherapie mit höheren Dosen ist beim Neugeborenen mit extrapyramidalen Symptomen sowie Anpassungsstörungen (Unruhe, Sedierung, Trinkschwäche) zu rechnen. Inzwischen liegen auch für einige Neuroleptika der 2. Generation (Olanzapin, Quetiapin, Aripiprazol) genügend Erfahrungen vor, die eine Fortsetzung der Behandlung in der Schwangerschaft gerechtfertigt erscheinen lassen.
- Bei präpartaler Einnahme von Benzodiazepinen in höheren Dosen über längere Zeiträume muss man mit einer Atemdepression beim Neugeborenen rechnen. Im Rahmen einer Entzugssymptomatik werden Unruhe, Tremor, Muskelhypertonie, Erbrechen, Diarrhö und zerebrale Krampfanfälle beim Neugeborenen beschrieben. Ein weiteres Problem stellt die als „Floppy-Infant-Syndrom“ bekannte Symptomatik dar, die mit Muskelhypotonie, Lethargie, Temperaturregulationsstörungen und Trinkschwäche über Wochen bis Monate anhalten kann.

- Zu den stimmungsstabilisierenden Psychopharmaka, die zur Rezidivprophylaxe bei manisch-depressiven Erkrankungen langfristig eingesetzt werden, zählen vor allem Lithium, Lamotrigin, Carbamazepin und Valproat. Der Einsatz von Valproat sollte in der Schwangerschaft unterbleiben. Lithium ist gut plazentagängig, sodass sich die Konzentrationen in mütterlichem Serum und Nabelschnurblut ähneln. Ein 1968 von Dänemark ausgehendes Lithiumbabyregister legte einen Zusammenhang mit kongenitalen Herzfehlern (Ebstein-Anomalie) nahe. Nach neueren Studien beträgt die Rate an Herzfehlern jedoch nur ca. 2,4%. Bei einer Lithiummedikation im 1. Trimenon ist eine ausführliche fetale EKG zu empfehlen. In der Schwangerschaft sollte unter Spiegelkontrolle auf eine möglichst niedrige Dosis eingestellt werden. Bei präpartaler Anwendung wurden als Anzeichen von Lithiumintoxikation beim Neugeborenen folgende Symptome beschrieben:
 - Zyanose,
 - Hypotonie,
 - Herzrhythmusstörungen,
 - Diabetes insipidus,
 - Krampfanfälle und
 - Hypothyreose.
- Als Stimmungsstabilisierer 1. Wahl gilt bei Kinderwunsch Lamotrigin, das auch als Antiepileptikum in der Schwangerschaft umfangreich erprobt ist.

Medikation bei Infektionen der oberen Atemwege

- Neben Allgemeinmaßnahmen (viel trinken, Inhalation) dürfen bei Schnupfen Nasentropfen zur Schleimhautabschwellung verabreicht werden. Sympathomimetika (z. B. Xylometazolin, Oxymetazolin, Tramazolin, Tetryzolin) könnten bei hoher systemischer Konzentration zwar zur Vasokonstriktion und uteroplazentaren Minderperfusion führen. Das ist bei nasaler Applikation in moderater Dosis aber nicht zu befürchten.
- Genügen Inhalationsbehandlung und reichliche Flüssigkeitsaufnahme bei Bronchitis nicht zur Schleimlösung, dürfen auch in der Schwangerschaft die Mukolytika Azetylstyrein, Bromhexin und Ambroxol verabreicht werden.
- Das Morphinderivat Kodein hemmt das Hustenzentrum am stärksten. Bei hochdosierter längerer Gabe vor der Geburt kann es zu Atemdepression und Entzugssymptomen beim Neugeborenen führen. Das Derivat Dextromethorphan besitzt eine ähnlich antitussive Wirkung bei geringem Suchtpotenzial. Es ist daher als Antitussivum in allen Phasen der Schwangerschaft vorzuziehen.

Medikation bei Magen-Darm-Beschwerden

- Schwangere klagen mitunter über ausgeprägtes Sodbrennen bei Refluxösophagitis oder gastritische Beschwerden. Wenn die Probleme nicht durch Änderung des Lebensstils behoben werden können (z. B. viele kleine Mahlzeiten, Hochlagerung des Oberkörpers beim Liegen), gelten Antazida als Mittel 1. Wahl. Für eine langfristige Anwendung in der Schwangerschaft würde sich z. B. Natriumhydrogencarbonat anbieten, um eine Aluminiumbelastung (z. B. durch Magaldrat) zu vermeiden.
- Reichen diese Präparate nicht aus, kann man auf den H₂-Rezeptor-Antagonisten Ranitidin oder den Protonenpumpenhemmer Omeprazol zurückgreifen.
- Ehe man bei der häufig beobachteten Obstipation Laxanzien einsetzt, sollte man die Patientin über ballaststoffreiche Kost, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und körperliche Bewegung aufklären. Genügen diese Maßnahmen nicht, gelten Füll- und Quellstoffe (z. B. Leinsamen, Kleie, Agar-Agar, Methylzellulose) als Mittel der 1. Wahl. Osmotische Abführmittel wie Laktulose oder Sorbit kann man ebenso wie das salinische Abführmittel Magnesiumsulfat einsetzen.
- Bei akuter Diarrhö darf außer medizinischer Kohle auch Loperamid in der Schwangerschaft eingenommen werden.

2.3.10 Medikation in der Stillzeit

Fast alle Arzneimittel gehen in die Muttermilch über. Es muss im Einzelfall geprüft werden, in welchem Umfang das betreffende Arzneimittel in die Milch übertritt, in welchem Maße es vom Säugling aufgenommen wird und inwieweit Störungen des kindlichen Befindens möglich sind. Die meisten Medikamente erreichen in der Muttermilch Konzentrationen, die für den Säugling weit unter dem therapeutischen Bereich liegen. Unter Dauermedikation können jedoch durch Kumulation Symptome nicht ausgeschlossen werden. Daher muss die wiederholte Gabe eines Präparats grundsätzlich kritischer betrachtet werden als eine Einzeldosis. Neugeborene reagieren im Allgemeinen empfindlicher auf Arzneimittel als ältere Säuglinge, Frühgeborene sind gefährdeter als Reifgeborene.

► Tab. 2.5 zeigt eine Positivliste erprobter Wirkstoffe bei häufigen Behandlungsindikationen in der Stillzeit.

2.3.11 Fazit

Zu große Vorsicht oder gar ein Therapieverzicht kann bei chronisch kranken Schwangeren z. B. im Falle von Epilepsie, Hypertonie oder Asthma bronchiale zu dramatischen Verschlechterungen der Grunderkrankung und damit zu einer erheblichen Gefährdung der Entwicklung des Feten führen. Andererseits werden durch unzureichende Aufklärung von Patientinnen und medizinischem Fachpersonal über die tatsächlich bestehenden Risiken einer bereits erfolgten medikamentösen Therapie in der Frühgravidität zahlreiche Schwangerschaftsabbrüche ohne fundierte Indikation durchgeführt. Grundsätzlich sollte man bei Planung einer Medikation in der Schwangerschaft altbewährte Präparate neuen Wirkstoffen vorziehen. Ist jedoch eine Exposition mit einem unzureichend erprobten Wirkstoff in Unkenntnis der Gravidität erfolgt, sollten ausgewiesene Beratungszentren mit entsprechenden Datenregistern konsultiert werden.

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Briggs GG, Freeman RK, Towers CV et al. Drugs in pregnancy and lactation. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2021
- [2] Paulus WE, Lauritzen C. Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit. 36. Aufl. Balingen: Spitta; 2021
- [3] Schaefer C, Spielmann H, Vetter K. Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl. München: Urban & Fischer; 2011

2.3.12 Wichtige Internetadressen

Schwangere sowie deren betreuende Ärzte und Apotheker stehen nicht selten vor der Frage des Schwangerschaftsabbruchs aufgrund mangelnder Informationsquellen. Die Konsultation einer teratologischen Beratungsstelle kann im Zweifelsfall zu einer Klärung des Risikos beitragen und das Follow-up zusätzlicher Expositionen ermöglichen. Am europäischen Netzwerk embryonaltoxikologischer Beratungsstellen European Network of Teratology Information Services beteiligen sich folgende Institutionen:

- Beratungsstelle für Reproduktionstoxikologie, Universitätsfrauenklinik Ulm, Prittwitzstraße 43, D-89 075 Ulm, Tel.: (+49) 0731 / 500 5 8655, Fax: (+49) 0731 / 500 5 8656, E-Mail: paulus@reprotox.de, Internet: <http://www.reprotox.de>
- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin/ Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Tel.: (+49) 030 / 450 525 700, Fax: (+49) 030 / 450 525 902, Internet: <http://www.embryotox.de>

Tab. 2.5 Arzneimittel der Wahl in der Stillzeit.

Indikation	Wirkstoffe
Allergie	<ul style="list-style-type: none"> • Cromoglicinsäure (bei allergischen Atemwegserkrankungen) • Loratadin • Glukokortikoide (lokal, inhalativ, bei systemischer Gabe maximal 20 mg Prednisolon ohne Stillpause)
Antikoagulation	<ul style="list-style-type: none"> • Heparin (auch niedermolekulares Heparin) • ASS (Low Dose bis 150 mg/Tag) • Warfarin
Asthma bronchiale	<ul style="list-style-type: none"> • möglichst inhalative Therapie • erprobte Betamimetika in moderater Dosierung (z. B. Fenoterol, Reproterol, Salbutamol) • Cromoglicinsäure • Glukokortikoide (z. B. Budesonid)
Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon bzw. Prednison (bei Dauertherapie bis 20 mg/Tag ohne Stillpause möglich) • Hydroxychloroquin
chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Mesalazin (Cave: Diarrhö des Säuglings!) • bei Bedarf Glukokortikoide (Budesonid, Prednisolon)
Epilepsie	<ul style="list-style-type: none"> • Stillen bei Monotherapie diskutabel • Valproinsäure akzeptabel • unter Carbamazepin- und Lamotriginterapie subtherapeutische Serumspiegel beim Säugling beobachtet, daher Stillen unter aufmerksamer kindlicher Kontrolle (ggf. Serumspiegel beim Säugling bestimmen!)
Erbrechen	<ul style="list-style-type: none"> • Dimenhydrinat
Gastritis bzw. Ulkusprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> • Antazida (z. B. Magaldrat, Hydrotalcit, Sucralfat) • 2. Wahl: Famotidin, Pantoprazol
Husten	<ul style="list-style-type: none"> • Antitussivum: Dextromethorphan • Mukolytikum: Ambroxol, Azetylzystein
Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> • Nifedipin, Nitrendipin, Verapamil • Methyl dopa • Dihydralazin • Metoprolol, Oxprenolol, Propranolol (Cave: Bradykardie!) • Captopril, Enalapril
Mykose	<ul style="list-style-type: none"> • Nystatin • Clotrimazol, Miconazol
Schizophrenie	<ul style="list-style-type: none"> • geringer Übergang in die Muttermilch bei Chlorpromazin, Chlorprothixen, Flupentixol, Zuclopenthixol, Perphenazin, Quetiapin • kaum Daten zur Langzeitanwendung
Schmerz	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol (1. Wahl) • Ibuprofen (Tagesdosis: maximal 1600 mg) • bei Bedarf kurzfristiger Einsatz der Opioidanalgetika Tramadol, Pethidin, Piritramid ohne Stillpause möglich • Lokalanästhesie mit Articain, Bupivacain

ASS = Azetylsalizylsäure

2.4 Screening-Programme in der Geburtshilfe

Boris Tutschek

Bei medizinischen Testverfahren wird zwischen diagnostischen Tests und Suchtests (sog. Screening) unterschieden:

- **Diagnostische Tests:** Diese werden zur Diagnosestellung z. B. bei symptomatischen Patienten und bei Individuen mit auffälligem Screening-Befund sowie bei der Auswahl von Behandlungsoptionen eingesetzt.
- **Screening-Tests:** Dies sind medizinische Untersuchungsverfahren, die bei beschwerdefreien, asymptomatischen Individuen zur Erkennung einer behandelbaren Besonderheit in einem frühen Stadium angewendet werden, in dem eine akzeptierte Behandlung einen besseren Verlauf erwarten lässt, als wenn erst bei Symptomen untersucht und ggf. behandelt würde. Ein Screening-Test muss also bestimmte Anforderungen erfüllen, um seinen Einsatz zu rechtfertigen. Verschiedene Parameter können herangezogen werden, um die Güte eines Screening-Tests zu beurteilen. Die Wertigkeit eines Screening-Tests im Vergleich zu diagnostischen Tests wird häufig missverstanden.

Sowohl medizinische als auch nicht medizinische (z. B. ethische) Gründe können für oder gegen ein allgemeines Screening auf bestimmte Störungen sprechen. Beim Einsatz von Screening-Tests bestehen (oft unerwartet) hohe Anforderungen an die Beratungsqualität, z. B. um unge-rechtfertigte Folgekosten, unnötige Beunruhigung oder Schaden durch nicht indizierte weitere Untersuchungen zu vermeiden.

2.4.1 Grundprinzipien aller Screening-Tests

Screening untersucht ein relativ leicht zu erkennendes Merkmal, das mit einer bestimmten Störung assoziiert ist. Screening wird auf Asymptomatische mit niedrigem Risiko für diese Störung angewendet. Das gesuchte Merkmal sollte nicht extrem selten sein (z. B. bei weniger als 1:10 000), denn sonst wird ein unverträglich hoher Aufwand durch das Screening einer ganzen Population verursacht, um wenige Betroffene zu erkennen. Andererseits darf die Besonderheit auch nicht zu häufig sein (z. B. bei mindestens 1:10), weil dann die anderen Bedingungen für ein Screening (s. u.) nicht gegeben sind.

Screening ist sinnvoll, wenn die gesuchte Störung relevant, prinzipiell erkennbar und effektiv behandelbar ist. Es sollte mit vertretbarem Aufwand oder möglichst ohne Schaden den größten Anteil der Betroffenen in einer Population erkennen. Des Weiteren muss die frühe Erkennung asymptomatischer Individuen einen Behandlungsvorteil gegenüber einer späteren Behandlung (z. B. bei Auftreten von Symptomen) bieten.

Von der WHO definierte Merkmale eines Screening-Tests [10]:

- Die Störung sollte ein relevantes Gesundheitsproblem sein.
- Es muss eine anerkannte Behandlung für entdeckte Fälle geben.
- Es muss Einrichtungen geben, die Diagnose und Behandlung durchführen.
- Es muss ein erkennbares latentes oder frühes symptomatisches Stadium geben.
- Es muss einen geeigneten Test geben.
- Der Test muss von der Bevölkerung akzeptiert werden.
- Der natürliche Krankheitsverlauf einschließlich der Entwicklung vom latenten zum klinisch symptomatischen Stadium sollte hinreichend erforscht sein.
- Es sollte Übereinstimmung darüber herrschen, wer als Patient zu behandeln ist.
- Die Kosten sollten vertretbar sein.
- Die Entdeckung von Fällen sollte ein kontinuierlicher Prozess sein und nicht ein „Ein-für-allemal-Projekt“.

Merke

Im Gegensatz zum Screening steht der diagnostische Test. Er wird bei Individuen angewendet, die entweder Symptome für das Vorliegen einer Störung zeigen oder im Screening auffällig geworden sind.

Das Screening soll unter einer großen Zahl von Individuen diejenigen identifizieren, die nicht augenfällig eine spezifische Störung haben, von dieser aber letztlich doch betroffen sind. Screening heißt „Sieben“ [6]: Die Maschen des Siebes halten die meisten Merkmalsträger zurück (sie werden korrekt als betroffen erkannt), einige fallen aber auch durch das Sieb (sie werden fälschlich nicht erkannt). Das Sieb hält daneben aber auch nicht Betroffene zurück (sie werden fälschlicherweise als betroffen betrachtet). Was im Sieb zurückgehalten wird, ist eine Mischung aus Individuen mit dem gesuchten Merkmal und solchen ohne es. Um sie zu unterscheiden, muss im 2. Schritt ein diagnostischer Test angewendet werden.

2.4.2 Beispiele

Das jetzt schon historische Alters-Screening schwangerer Frauen auf das fetale Down-Syndrom nutzte die Tatsache, dass die Häufigkeit fetaler Trisomien mit dem maternalen Alter zunimmt. Dieser simple Screening-Test war per Definition also „auffällig“, wenn die Schwangere bei Geburt des Kindes mindestens 35 Jahre alt war. Damit konnten aufgrund der maternalen Altersstruktur seinerzeit etwa 30% der Betroffenen (d. h. Schwangere mit einem Fetus mit Trisomie) „erkannt“ werden: die Schwangeren über 35 Jahre, die ein Kind mit Trisomie erwarteten. Da aber die große Mehrzahl aller Schwangeren jünger war als

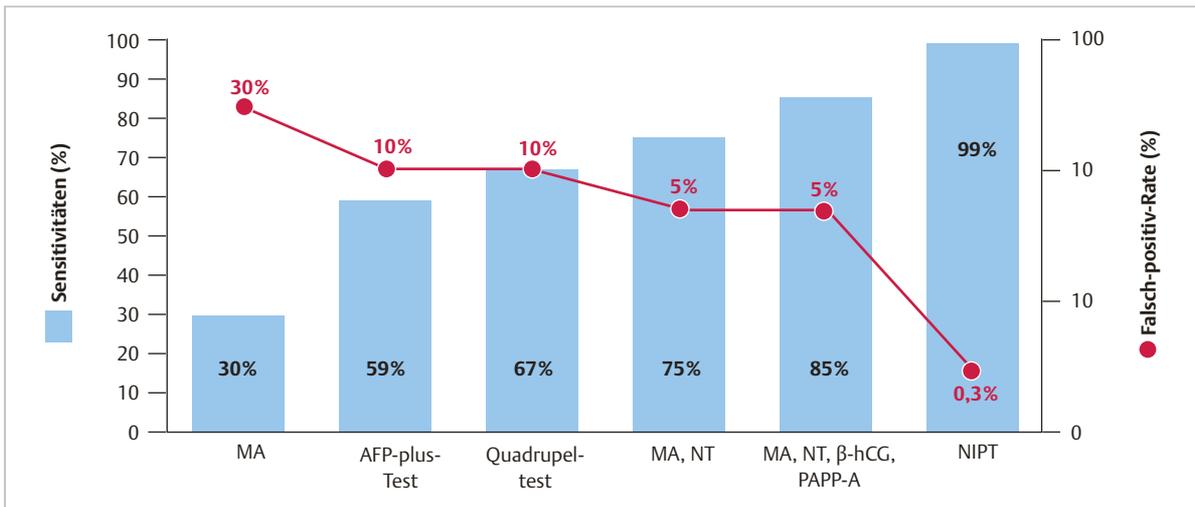


Abb. 2.1 Sensitivitäten und Falsch-positiv-Raten des Screening für das fetale Down-Syndrom. Die Sensitivitäten sind als blaue Balken (linke y-Achse, linear), die Falsch-positiv-Raten als rote Kurve (rechte y-Achse, logarithmisch) aufgetragen. [3]

AFP-plus-Test = mütterliches Alter, α -Fetoprotein und humanes Choriongonadotropin, β -hCG = β -Einheit des humanen Choriongonadotropins, MA = mütterliches Alter, NIPT = nicht invasive pränatale Tests, NT = Nackentransparenz, PAPP-A = Pregnancy-associated Plasma Protein A

35 Jahre, fielen 70% der betroffenen Schwangeren „durch das Sieb“, d. h., sie wurden fälschlich nicht erkannt. In dieser Gruppe traten aber auch viele fetale Down-Syndrome auf. Darüber hinaus wurde die Mehrzahl der im Alters-Screening „Auffälligen“ zu Unrecht als möglicherweise betroffen bezeichnet, nämlich die meisten Frauen über 35. Bei ihnen fiel der diagnostische Test (also die invasive Diagnostik zur Karyotypisierung) dann unauffällig aus.

Verbesserungen im Screening für eine bestimmte Besonderheit zeichnen sich durch 2 Parameter aus:

- Die Detektionsrate (Erkennungsrate; auch: der Anteil der korrekt Erkannten unter allen tatsächlich Betroffenen) steigt.
- Die Rate an zu Unrecht als „auffällig“ Bezeichneten (Falsch-Positive, Falsch-positiv-Rate) sinkt.

Beispielhaft ist dieser Zusammenhang in ► Abb. 2.1 für die Suchtests auf ein fetales Down-Syndrom gezeigt.

2.4.3 Beratungsaufwand

Für den klinischen Einsatz von Screening-Tests ist es wichtig, diese Zusammenhänge zu verstehen und den Patienten vor der Durchführung eines Tests zu erklären. Die Patienten müssen über die Natur der gesuchten Störung aufgeklärt werden und den natürlichen Verlauf sowie die therapeutischen Möglichkeiten kennen, bevor sie dem Screening zustimmen. Sie müssen verstehen, was ein auffälliges und was ein unauffälliges Screening bedeutet, und sie sollten vor dem Screening bedenken, ob sie bei auffälligen Ergebnissen aus ihnen Konsequenzen ziehen würden. Die Anforderungen an die Beratungsqualität für

die durchführende Ärztin oder den durchführenden Arzt vor dem Screening sind damit in der Regel größer als die Komplexität der technischen Durchführung.

2.4.4 Statistische Parameter zur Qualität eines Screening-Tests

Testqualität

Verschiedene Testparameter (Testqualitäten) beschreiben die Aussagekraft und Praktikabilität von (Screening- und diagnostischen) Tests:

- **Zuverlässigkeit:** Ein Test muss zuverlässig das bestimmen, was er zu messen vorgibt. Wiederholte Messungen am selben Objekt müssen zuverlässig gleiche oder ausreichend ähnliche Ergebnisse zeigen. Diese Zuverlässigkeit eines Tests wird häufig durch das Maß der Übereinstimmung zwischen 2 oder mehr voneinander unabhängigen Messungen bestimmt. Die Abweichung wiederholter Messungen kann von einem Untersucher, der den Test mehrfach auf dasselbe Objekt anwendet, gemessen werden (Intra-Observer-Variabilität) oder es werden die Messungen verschiedener Untersucher am selben Objekt verglichen (Inter-Observer-Variabilität).
- **Validität:** Wenn ein Testverfahren zuverlässige, insbesondere reproduzierbare Werte liefert, muss bewiesen werden, ob die Messungen mit der tatsächlichen Merkmalsausprägung übereinstimmen, ob der Test für dieses Merkmal angemessen oder valide ist. Vorbedingung für die Validität eines Tests ist seine Zuverlässigkeit. Nur ein zuverlässiger Test kann auch valide sein.

Zur Beurteilung eines Screening-Tests müssen seine Ergebnisse mit der sog. Referenz verglichen werden, d.h. mit der „echten“ Merkmalsausprägung. Als Maß für die „echte“ Merkmalsausprägung wird ein akzeptierter diagnostischer Standard herangezogen, z.B. die histologische Untersuchung.

Oftmals fehlen für klinische Fragen sog. Goldstandards und gerade deswegen werden dafür intensiv neue Testverfahren gesucht. In dieser Situation ist zur Beurteilung der Testqualität besonders wichtig, wie bei der Etablierung eines neuen Tests die tatsächliche Merkmalsausprägung bei den im Test Auffälligen und bei den im Test Unauffälligen abgeklärt wurde. Werden die im neuen Testverfahren Auffälligen anders abgeklärt als die Unauffälligen, kommt es zu einer systematischen Beeinflussung und Verfälschung der Ergebnisse [8]. Würde z. B. ein neuer Screening-Test zum Erkennen eines Präeklampsierisikos angewendet und würden die Testpositiven aufgrund des Testergebnisses intensiver überwacht als die Testnegativen, wäre zu erwarten, dass in der Gruppe der Testpositiven mehr tatsächlich Erkrankte erkannt werden. Damit würde die Aussagekraft des Tests systematisch überschätzt.

Trägt man bei den Screening-Ergebnissen die Anzahl der Individuen mit und ohne Testmerkmal „auffällig“ und „nicht auffällig“ gegen die tatsächlichen Betroffenen bzw. Nichtbetroffenen auf, ergibt sich eine 4-Felder-Tafel (► Tab. 2.6):

auffällige Testergebnisse:

- Richtig-Positive (a),
- Falsch-Positive (b = Nichtbetroffene mit auffälligem Screening-Test),

unauffällige Testergebnisse:

- Richtig-Negative (d),
- Falsch-Negative (c = Betroffene, die der Screening-Test nicht erkennt).

Nur selten können Screening-Tests alle Untersuchten korrekt zuordnen, d.h., bei Screening-Tests müssen falsch-positive und falsch-negative Testergebnisse erwartet werden (► Abb. 2.2; s. auch ► Tab. 2.6).

Tab. 2.6 4-Felder-Tafel zum Vergleich der Screening-Ergebnisse mit der Referenzmethode (d. h. mit der tatsächlichen Merkmalsausprägung).

Ergebnis des Screening-Tests	Gesuchtes Merkmal tatsächlich vorhanden	Gesuchtes Merkmal nicht vorhanden
auffällig (a + b)	a	b
nicht auffällig (c + d)	c	d
-	a + c	b + d

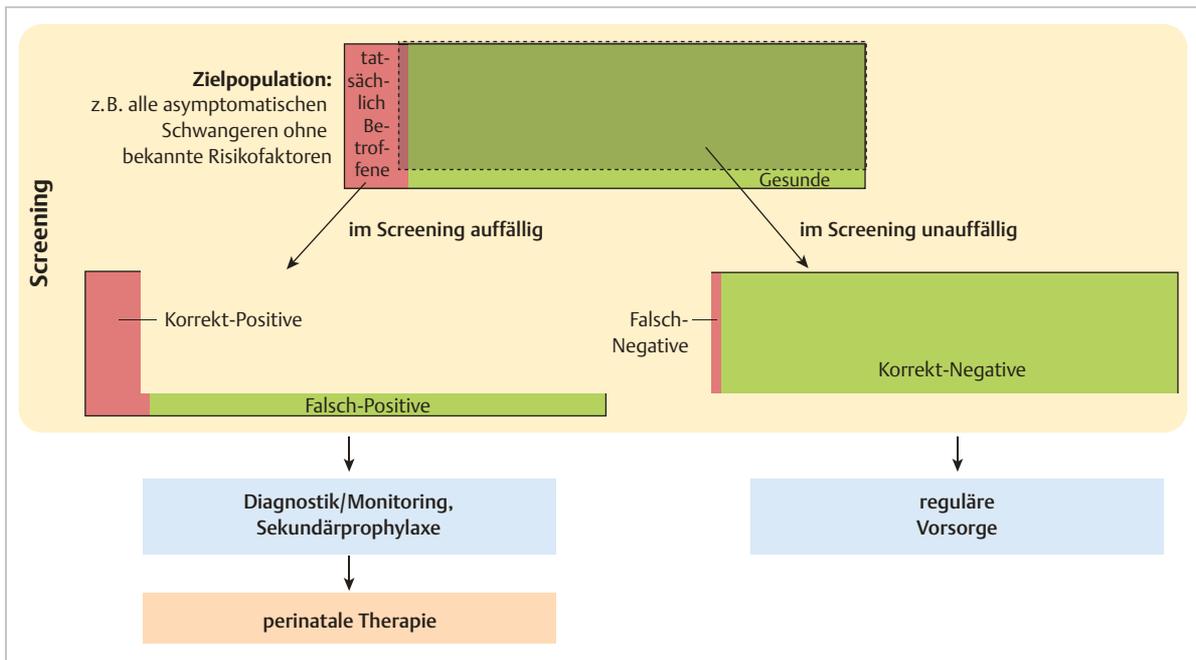


Abb. 2.2 Screening-Population und mögliche Testergebnisse, z. B. im Rahmen der Schwangerenvorsorge. Ein Screening-Test (z. B. die Doppler-Untersuchung der Aa. uterinae, um Schwangere mit erhöhtem Risiko für Präeklampsie und Plazentainsuffizienz zu identifizieren) kann der gesamten Population angeboten werden. Die im Screening Auffälligen benötigen weitere abklärende Untersuchungen (d. h. diagnostische Tests). Die im Screening Negativen können der regulären Weiterbetreuung zugeführt werden. Screening kann nicht alle tatsächlich Betroffenen identifizieren (Problem der durch Screening zu Unrecht beruhigten Falsch-Negativen) und wird manche tatsächlich nicht Betroffene einem aufwendigeren (diagnostischen) Test zuführen (die zu Unrecht beunruhigten Falsch-Positiven).

Testgrenzwert

Screening-Verfahren ergeben oft Werte auf einer kontinuierlichen Skala (z. B. Nackentransparenz in Millimetern), während das untersuchte Merkmal dichotom ist (Karyogramm normal oder abnorm). Für diesen Fall muss ein Grenzwert des Screening-Tests, ein sog. Cut-off, gefunden werden, der die beste Unterscheidung zwischen Testpositiven und Testnegativen ergibt. Diese Grenzwerte werden mittels sog. Receiver-Operator-Kurven ermittelt, die Sensitivität und Spezifität des Tests zueinander in Beziehung setzen. In einer Studie von Leung und Mitarbeitern z. B. wurde der Vorhersagewert der Abweichung der Ersttrimesterparameter Scheitel-Steiß-Länge sowie PAPP-A vom jeweiligen Mittelwert („Screening-Test“) für „Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile“ („tatsächlich betroffen“) untersucht [7]. ▶ Abb. 2.3 zeigt die Receiver-Operator-Kurven der Scheitel-Steiß-Längen- und PAPP-A-Abweichungen im Ersttrimester für die Detektion eine sog. Mangelgeburt.

Testparameter

Aus der 4-Felder-Tafel (s. ▶ Tab. 2.6) lassen sich verschiedene Parameter zur formalen Beschreibung der Eigenschaften des Screening-Tests ableiten (▶ Tab. 2.7):

Sensitivität

Diese gibt an, welcher Anteil der tatsächlich Betroffenen vom Test erkannt wird. Die Angabe erfolgt in Prozent. Ein anderer Begriff für die Sensitivität ist „Detektionsrate“. ▶ Tab. 2.7 zeigt die Berechnung der Sensitivität. Sie be-

rechnet sich also allein aus der Gruppe der tatsächlich Betroffenen und nimmt keinen Bezug auf die Nichtbetroffenen. Unter den Nichtbetroffenen werden allerdings auch einige mit einem auffälligen Testergebnis sein.

Spezifität

Dieser Parameter (Berechnung s. ▶ Tab. 2.7) vermittelt die Information, wie gut ein negativer Test Nichtbetroffene ausschließt. Sie ist eine Eigenschaft, die nur aus den Daten der Gruppe der Nichtbetroffenen berechnet wird. Der Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität wird in dem o. g. Beispiel aus der Studie zur Prädiktion der Mangelgeburt aus Ersttrimesterwerten deutlich (s. ▶ Abb. 2.3) [7]. Für jeden wählbaren Wert der Scheitel-Steiß-Längen- bzw. PAPP-A-Abweichung, also für jeden Cut-off dieser Werte, die zur Erkennung eines Teiles der tatsächlich Mangelgeborenen führen, ergibt sich ein korrelierendes Paar aus Sensitivität (Entdeckungsrate) und Spezifität. Diese Studie zeigt, dass Scheitel-Steiß-Länge und PAPP-A zwar mit dem Risiko für ein geringes Geburtsgewicht korrelieren, dass aber ihr Vorhersagewert für das tatsächliche Merkmal gering ist, z. B. bei einer Spezifität von 80% nur eine Sensitivität von 30% vorliegt.

Positiver und negativer Vorhersagewert

Die Vorhersagewerte (Positive and Negative predictive Value; Berechnung s. ▶ Tab. 2.7) beschreiben, wie wahrscheinlich ein im Screening-Test Auffälliger bzw. Unauffälliger tatsächlich betroffen bzw. nicht betroffen ist. Positiver und negativer Vorhersagewert sind Eigenschaften jeweils nur der Testpositiven bzw. Testnegativen.

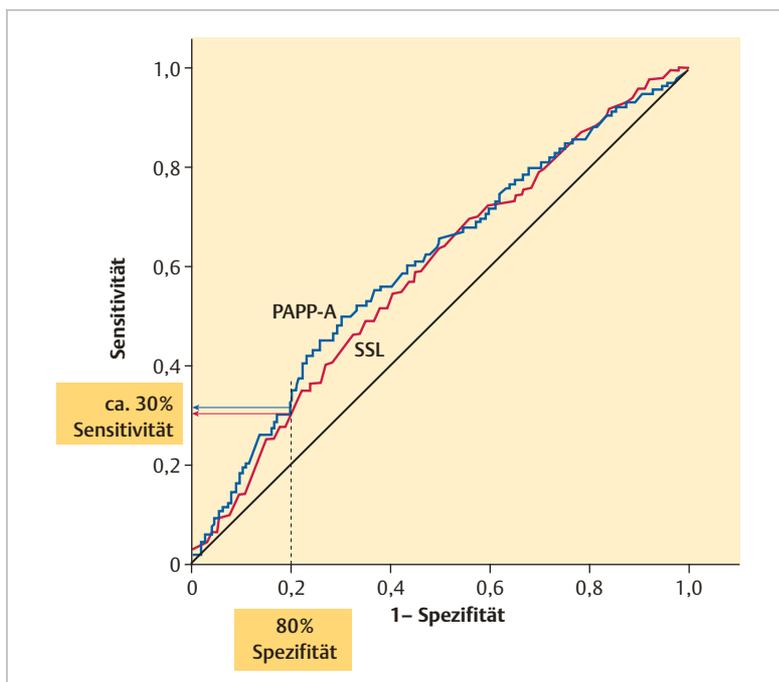


Abb. 2.3 Receiver-Operator-Kurven für die Vorhersage „Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile“. Das dichotome Merkmal wird aus der Abweichung zweier kontinuierlicher Messwerte berechnet (Scheitel-Steiß-Länge, gestrichelte Linie; maternales Serum-PAPP-A, durchgezogene Linie). Ein möglicher Cut-off für die Scheitel-Steiß-Länge bzw. für die PAPP-A-Werte ergibt bei einer Spezifität von 80% lediglich eine Erkennungsrate (Sensitivität) von 30%. [7]
PAPP-A = Pregnancy-associated Plasma Protein A, SSL = Scheitel-Steiß-Länge

Tab. 2.7 Parameter zur Beschreibung eines Screening-Tests.

Parameter	Aussage	Formel (gemäß ► Tab. 2.6)
Sensitivität (auch: Detektionsrate)	Welcher Anteil der Betroffenen wird erkannt?	$a / (a + c)$
Spezifität	Wie gut werden Nichtbetroffene ausgeschlossen?	$d / (b + d)$
positiver Vorhersagewert	Welcher Anteil der im Screening Auffälligen ist tatsächlich betroffen?	$a / (a + b)$
negativer Vorhersagewert	Welcher Anteil der im Screening Unauffälligen ist wirklich nicht betroffen?	$d / (c + d)$
Prävalenz	Wie häufig ist die Störung in der Population?	$(a + c) / [(a + c) + (b + d)]$
Likelihood-Ratio eines positiven Tests	Um wie viel wahrscheinlicher ist ein auffälliger Screening-Test bei einem Betroffenen als bei einem Nichtbetroffenen?	Sensitivität/ (1 – Spezifität)
Likelihood-Ratio eines negativen Tests	Um wie viel wahrscheinlicher ist ein negativer Screening-Test bei einem Nichtbetroffenen als bei einem Betroffenen?	(1 – Sensitivität)/ Spezifität

Prävalenz

Die Prävalenz ist ein epidemiologischer Begriff und beschreibt die Häufigkeit des Vorliegens eines Merkmals in einer bestimmten Population zu einem gegebenen Zeitpunkt. Die Prävalenz einer Störung ist nicht immer genau bekannt. Man ist oftmals geneigt, aus der eigenen klinischen Erfahrung die Prävalenz einer Störung einzuschätzen („Häufiges ist häufig.“). Hat man aber mit einer seltenen Störung eigene berufliche Erfahrungen gemacht, lässt dies vermuten, die Störung sei häufiger, als sie tatsächlich in der Population vorkommt. Die Prävalenz kann als die Wahrscheinlichkeit vor dem Screening-Test verstanden werden. Sie wird synonym „Prätestwahrscheinlichkeit“ genannt. In die Prätestwahrscheinlichkeit können Risikofaktoren der individuellen Anamnese eines Patienten eingehen (z.B. Raucheranamnese bei einem Screening-Test für das Bronchialkarzinomrisiko; vorangegangene Frühgeburten und Konisation bei einem Screening-Test auf das Frühgeburtsrisiko). Das Ergebnis des Screening-Tests verändert diese Wahrscheinlichkeit zur Posttestwahrscheinlichkeit.

In einer Population mit einer bestimmten Prävalenz einer Störung sind die genannten Parameter voneinander abhängig. Soll z.B. die Sensitivität eines Screening-Tests erhöht werden, muss bei demselben Screening-Verfahren zwangsläufig die Rate an Falsch-Positiven zunehmen. Ein Beispiel dafür zeigt ► Tab. 2.8 anhand der Sensitivität und Falsch-positiv-Rate eines hypothetischen Serum-Screening-Tests: Die Sensitivität (Detektionsrate) wird nur scheinbar erhöht, weil man (unbewusst) mehr Falsch-Positive akzeptiert. Die fälschlich als auffällig oder positiv bezeichneten Fälle verursachen neben Verunsicherung unter Umständen einen erheblichen Aufwand aufgrund der nötig werdenden Abklärung mittels eines diagnostischen Tests bei allen im Screening Auffälligen.

Tab. 2.8 Erhöhung der scheinbaren Sensitivität eines hypothetischen Tests durch Inkaufnahme mehr falsch-positiver Screening-Ergebnisse. Bei einer angenommenen Prävalenz der gesuchten Störung von 0,3 % sind in der letzten Zeile die theoretischen Daten für ein Vorgehen angegeben, bei dem statt eines Screening-Tests ein diagnostischer Test bei allen Untersuchten durchgeführt wird; dies führt zu einer Sensitivität von 100 %, aber auch zu einer Falsch-positiv-Rate von 99,7 %.

Sensitivität (%)	Falsch-positive Screening-Test-Ergebnisse (%)
60,0	5,0
80,0	11,0
90,0	19,0
(100,0)	(99,7)

Die Sensitivität und Spezifität eines Screening-Tests sind unabhängig von der Prävalenz der gesuchten Störung und ergeben in Populationen mit unterschiedlicher Prävalenz dieselben Werte. Der positive und der negative Vorhersagewert hingegen hängen entscheidend von der Prävalenz der gesuchten Störung ab. In Populationen mit unterschiedlicher Häufigkeit der gesuchten Störung (z. B. einer Hoch- und einer Niedrigrisikogruppe) unterscheiden sich diese Werte also deutlich.

Therapeutische Entscheidungen werden am ehesten auf Basis der Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Vorliegen eines Merkmals für ein bekanntes Testergebnis getroffen. In diese Berechnung geht auch die Prävalenz der Störung mit ein [9].

Cave

Die Begriffe „Sensitivität“ und „Spezifität“ sind allgemein bekannt und werden häufig verwendet. Jedoch ist ihre praktische Aussagekraft dadurch begrenzt, dass sie (und auch der positive und der negative Vorhersagewert) jeweils nur 2 der 4 Gruppen aus der 4-Felder-Tafel berücksichtigen.

Likelihood-Ratio

Ein besseres Maß für den Nutzen eines Screening-Tests ist die sog. Likelihood-Ratio. Sie gibt an, um welchen Faktor wahrscheinlicher ein positiver Test bei einem tatsächlich Betroffenen als bei einem Nichtbetroffenen zu erwarten ist. Bei einem negativen Test gibt die Likelihood-Ratio dagegen an, um welchen Faktor wahrscheinlicher ein negatives Testergebnis bei einem Nichtbetroffenen zu erwarten ist als bei einem Betroffenen. Die Likelihood-Ratio für einen positiven Testausgang kann Werte von 1 (Test ist nutzlos) bis mindestens 10 (Test ist sehr aussagekräftig) annehmen. Für die Likelihood-Ratio eines negativen Tests reichen die Werte von 1 (Test ist nutzlos) bis unter 0,1 (Test ist sehr aussagekräftig; s. auch ► Abb. 2.2) [5].

Die Likelihood-Ratio bezieht alle Gruppen der 4-Felder-Tafel ein und ist deshalb informativer als die anderen 4 Testparameter [1], [2]. Auch praktische Gründe sprechen für die Likelihood-Ratio zur Beurteilung eines Testverfahrens. Oft ist das Risiko für das Vorliegen einer Störung in einer gewissen Population, also die Prävalenz, bekannt (Prätestrisiko, z. B. 5%). Wird das Ergebnis des Screening-Tests als Likelihood-Ratio berichtet (z. B. Likelihood-Ratio = 8), kann durch Multiplikation des Prätestrisikos das Posttestrisiko (im Beispiel $5\% \cdot 8 = 40\%$) berechnet werden.

Ein anderer Vorteil der Likelihood-Ratio besteht darin, dass für einen Screening-Test mit Messwerten auf einer kontinuierlichen Skala, die sonst durch einen Schwellenwert (Cut-off) in „negativ“ und „positiv“ eingeteilt werden, unterschiedlichen Bereichen der Skala unterschiedliche Likelihood-Ratios zugeordnet werden können (s. ► Abb. 2.2). Je ausgeprägter die Veränderung auf der Skala des Screening-Tests ist, desto höher ist die Likelihood-Ratio für das tatsächliche Vorliegen der gesuchten Störung bei positiver Likelihood-Ratio.

Testkombinierbarkeit

Eine weitere wichtige Frage betrifft die Kombinierbarkeit von Screening-Tests. Unbewusst führt man bereits eine solche Kombination z. B. durch das Aufaddieren verschiedener anamnestischer Risikofaktoren eines Patienten durch. Existieren verschiedene Screening-Tests für eine bestimmte Störung, mag man geneigt sein, mehrere Tests

anzuwenden, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen. Wenn die untersuchten Parameter aber nicht voneinander unabhängig sind, wird durch ein solches Vorgehen auch die Falsch-positiv-Rate erhöht. Die Folgen, die sich aus der Abklärung dieser hohen Rate ergeben, können den Nutzen des Screening-Tests zunichtemachen.

Merke

Für die Kombination von Screening-Tests müssen die untersuchten Eigenschaften voneinander unabhängig sein.

Die kombinierten Tests dürfen also z. B. nicht zu unterschiedlichen Zeitpunkten dieselbe Eigenschaft messen. Nur dann kann aus den Likelihood-Ratios der einzelnen unabhängigen Tests und der Prätestwahrscheinlichkeit die Posttestwahrscheinlichkeit aller Tests errechnet werden. Und nur so gelingt es, die Rate an falsch-positiven Ergebnissen bei einer Kombination aus verschiedenen Screening-Tests niedrig zu halten.

Als Beispiel soll das pränatale Screening für fetale Trisomie 21 betrachtet werden. Der Screening-Test soll die Gruppe mit dem höchsten Risiko erkennen, der ein diagnostischer Test angeboten werden soll (z. B. invasive Karyotypisierung). Das Risiko für das Auftreten einer fetalen Trisomie 21 nimmt mit dem mütterlichen Alter zu. Der einfachste Screening-Test ist daher die Frage nach dem Alter der Schwangeren. Wird in einem berechneten Modell die Falsch-positiv-Rate bei 5% fixiert und wird damit ein Cut-off bei einem mütterlichen Alter von 35 Jahren gewählt, könnten damit in einer typischen mitteleuropäischen Population etwa 30% der Fälle mit Trisomie 21 erkannt werden.

Daneben existieren aber weitere Screening-Tests (z. B. Messung der Nackentransparenz, Messung verschiedener Parameter aus dem Blut der Schwangeren, erweiterte biometrische oder Funktionsmarker). Werden sie nacheinander auf dieselbe Population angewendet, bringt jeder für sich eine Falsch-positiv-Rate ein. Die Risikoberechnung über das sog. Serum-Screening z. B. bezieht aber auch das mütterliche Alter mit ein. Werden mehrere Screening-Tests einfach nacheinander durchgeführt, nimmt die scheinbare Sensitivität zwar zu, aber im ungünstigsten Fall steigt die Rate derjenigen Schwangeren, denen man einen diagnostischen (d. h. in diesem Fall invasiven und mit einem Eingriffsrisiko verbundenen) Test anbietet, mit jedem Test. Der positive prädiktive Wert des ganzen Vorgangs nimmt rapide ab.

Werden die vom mütterlichen Alter unabhängigen Parameter (z. B. das Serum-Screening oder die Nackentransparenzmessung) korrekt mit in die Risikoberechnung einbezogen, können die Falsch-positiv-Rate reduziert und die Detektionsrate erhöht werden. Neue Testansätze, also z. B. das zusätzliche Verwenden des Ultraschallmarkers

Tab. 2.9 Entscheidungshilfe zur Beurteilung der Einsetzbarkeit von Screening-Tests [4].

Fragen	Erläuterung
Ist der Test für meine Praxis relevant?	Ist der Test bezahlbar, erkennt er eine behandelbare Störung, würden meine Patienten den Test und mögliche Konsequenzen verstehen und gibt er mir genügend neue Informationen, um meine klinische Entscheidung zu beeinflussen?
Ist der Test zuverlässig?	Wurden Intra- und Inter-Operator-Vergleiche durchgeführt?
Wurden systematische Fehler vermieden?	Wurde die Testpopulation zufällig ausgewählt? Waren die Ergebnisse des Screening-Tests bei der Durchführung des Referenztests bekannt?
Ist der Test valide?	Wurde der Test gegen eine vertrauenswürdige Referenz validiert? Wurden alle Testergebnisse mit derselben Referenz verglichen? Wurde vermieden, den Test in demselben Kollektiv zu etablieren und zu validieren? Ist die Prävalenz in der untersuchten Population adäquat für die Anwendung eines Screening-Tests? Ist die Sensitivität des Tests angemessen für die Schwere der gesuchten Störung?
Werden die relevanten statistischen Daten berichtet?	Konfidenzintervall, sinnvoller Normalwertbereich, Schwellenwert (Cut-off) oder Likelihood-Ratios für unterschiedliche Ausprägung des Screening-Tests
Was ergibt der Vergleich mit anderen Tests?	Welchen Wert hat der neue Test im Vergleich zu bestehenden Tests?

„Nackentransparenz“ gegenüber den reinen Serummarkern, oder ganz grundsätzliche andere Testverfahren wie die sog. NIPT erlauben gelegentlich große Veränderungen dieser beiden Parameter, wie in ► Abb. 2.1 gezeigt.

Auswahl des geeigneten Tests

Eine pragmatische Artikelserie zur Interpretation von Studien und Testergebnissen im Licht der evidenzbasierten Medizin fasst eine Reihe von Fragen zusammen, mit denen man die Güte und Relevanz eines neuen Testverfahrens bewerten kann [4]. Dabei wird u. a. auf die Validität, mögliche systematische Fehler und die korrekte Zuordnung der Datentypen eingegangen. ► Tab. 2.9 listet die wichtigsten Kriterien zur Beurteilung eines Screening-Tests auf.

Quellenangaben

- [1] Chien PFW, Khan KS. Evaluation of a clinical test. II: Assessment of reliability. Br J Obstetr Gynaecol 2001; 108 (6): 562–567
- [2] Chien PFW, Khan KS. Evaluation of a clinical test. II: Assessment of validity. Br J Obstetr Gynaecol 2001; 108 (6): 568–572
- [3] Crombach G, Tutschek B. Veränderte Anforderungen an die Beratung zur pränatale Diagnostik von Chromosomenstörungen. Gynäkologe 2004; 37: 257–274
- [4] Greenhalgh T. How to read a paper: papers that report diagnostic or screening tests. BMJ 1997; 315: 540–543
- [5] Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271 (9): 703–707
- [6] Kürzl R. Anwendung und Beurteilung diagnostischer Test- und Screeningverfahren. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM, Hrsg. Geburtshilfe. Berlin: Springer; 1999: 99–112
- [7] Leung TY, Sahota DS, Chan LW et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31: 10–14

- [8] Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. JAMA 1999; 282 (11): 1061–1066
- [9] Simel DL, Samsa GP, Matchar DB. Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. J Clin Epidemiol 1991; 44 (8): 763–770
- [10] Wilson JMG, Junger G. Principles and practices of screening for disease. Public Health Paper no. 34. Geneva: WHO; 1986

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [11] Campbell MJ, Machin D. Medical statistics – a commonsense approach. Chichester: John Wiley & Sons; 1991
- [12] Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. Lancet 2001; 358 (9294): 1665–1667
- [13] Khan KS, Khan SF, Nwosu CR et al. Misleading authors' inferences in obstetric diagnostic test literature. Am J Obstet Gynecol 1999; 181 (1): 112–115

2.5 Pränatale zytogenetische Diagnostik

Nicolai Kohlschmidt

2.5.1 Steckbrief

Ein Zugewinn oder Verlust von Chromosomenmaterial ist die häufigste nachweisbare Ursache von angeborenen Fehlbildungen und Anomalien sowie von Wachstumsstörungen. Bei mehr als 20% aller Kinder mit kognitiven Entwicklungsstörungen lassen sich Aberrationen nachweisen. Diese können ganze Chromosomen, Teile von Chromosomen oder nur mit molekulargenetischen Methoden detektierbare submikroskopische Mikrokdeletionen und -duplikationen umfassen.

2.5.2 Aktuelles

- Bereits seit den 1930er-Jahren ist die zunehmende Wahrscheinlichkeit der Geburt eines Kindes mit einem Down-Syndrom in Abhängigkeit vom Alter der Schwangeren bekannt. Ende der 1950er-Jahre wurde ein zusätzliches Chromosom als Ursache des Down-Syndroms nachgewiesen.
- Eine vorgeburtliche Abklärung wird mit steigendem Geburtsalter von vielen Schwangeren gewünscht. Dafür wurde seit den 1980er-Jahren die Fruchtwasseruntersuchung angeboten.
- Um die Häufigkeit invasiver Eingriffe und damit das Risiko eines eingriffsabhängigen Aborts zu senken, wurden in den letzten Jahren nicht invasive Verfahren mit dem Ziel entwickelt, die Wahrscheinlichkeit einer Trisomie genauer zu spezifizieren.

2.5.3 Synonyme

- Chromosomenanalyse

2.5.4 Keywords

- Chromosomenanalyse
- Chromosomenaberration
- Trisomie
- Altersrisiko
- Karyotyp
- FISH
- MLPA
- Array-CGH

2.5.5 Definition

- Die Zytogenetik umfasst die Darstellung und Beurteilung chromosomaler Strukturen im Wesentlichen durch visuelle Betrachtung.
- Diese wird ergänzt durch molekularzytogenetische Methoden.

2.5.6 Indikationen

- Chromosomenveränderungen sind die häufigste Ursache angeborener Fehlbildungen und Anomalien. Darum besteht bei allen pränatal festgestellten pathologischen Befunden eine Indikation für eine Chromosomenanalyse aus fetalem Gewebe.
- Dies gilt jedoch nicht zwangsläufig bei Markern ohne Krankheitswert, z. B. kurzem Nasenbein oder sog. White Spot.

2.5.7 Aufklärung und spezielle Risiken

- Mittels einer zytogenetischen Analyse wird ein relevanter Teil pränatal festgestellter Anomalien oder Fehlbildungen ätiologisch geklärt. Allerdings werden mit der Methode nicht alle genetischen Veränderungen erfasst.

- Die mikroskopische Untersuchung erfasst numerische Aberrationen und große strukturelle Veränderungen.
- Mit molekularzytogenetischen Techniken können auch submikroskopische Chromosomenveränderungen erkannt werden. Veränderungen auf molekularer Ebene bleiben aber unerkannt.

Cave

Ein unauffälliger Chromosomenbefund bedeutet deshalb nicht, dass der Fetus „gesund“ ist. Ebenso können Veränderungen ohne Krankheitswert festgestellt werden, die für die Schwangere eine erhebliche psychische Belastung bedeuten.

Praxistipp

Neben dem eingriffsabhängigen Risiko einer Fehlgeburt ist die mögliche Verunsicherung der Schwangeren durch unklare oder zufällige Befunde ein Aspekt, der bei der Aufklärung erwähnt werden muss.

2.5.8 Material

- Für eine mikroskopische Chromosomenanalyse müssen Metaphasepräparationen aus teilungsfähigen Zellen hergestellt werden. Diese sind sowohl im Trophoblasten (Gewinnung durch CVS) als auch im Fruchtwasser (Haut, Amnion) in ausreichender Zahl vorhanden.
- Grundsätzlich ebenso geeignet sind fetale Lymphozyten (aus Nabelschnurblut) oder Epithelzellen aus fetalen Ergüssen (Hygroma colli) oder fetalem Urin verwendet werden.

2.5.9 Durchführung

- Chorionzottenbiopsate sollten in steriles Medium (vom Labor zur Verfügung gestellt) überführt werden. Ersatzweise ist auch physiologische Kochsalzlösung geeignet. Eine Menge, die zusammengelegt etwa einer Linse entspricht, ist ausreichend.
- Bei einer CVS sollte begleitend zur fetalen Probe eine Blutprobe der Schwangeren (ca. 5 ml EDTA-Blut) für einen häufig erforderlichen Kontaminationsausschluss eingesandt werden.
- Fetalblut muss zur Vermeidung einer Hämagglutination Heparin zugesetzt werden. In der Regel werden übliche, zur Venenblutentnahme vorgesehene Röhrchen verwendet. Sonst kann 0,1 ml Heparin 0,5 ml Vollblut zugesetzt werden.

- Ergüsse oder fetaler Urin müssen nicht speziell behandelt werden. Die Entnahme- und Transportgefäße müssen aber unbedingt steril sein.
- Alle Materialien sind ohne besondere Kühlung 3 und mehr (bis 7) Tage haltbar, ein Versand auf dem Postweg ist also möglich.
- Die anschließende Zellkultur dauert in der Regel zwischen 3 (Fetalblut) und 10–14 Tagen (Epithelzellen), die anschließende Chromosomenpräparation zur Erstellung des Karyogramms etwa 6–12 Stunden (über Nacht) und die Auswertung etwa einen Arbeitstag.
- Die FISH erfolgt durch die Hybridisierung einer durch einen Fluoreszenzfarbstoff markierten Sonde mit bekannter DNA-Sequenz an einen spezifischen Chromosomenabschnitt. Sie dient insbesondere der Abklärung einer mikroskopisch vermuteten terminalen Deletion, einer Translokation sowie von chromosomalen Mosaiken. Die Nachweisgrenze liegt für die untersuchten Chromosomenabschnitte bei unter 1 MB.
- Bei der MLPA werden mehrere DNA-Sonden (ca. 20–50) mit jeweils spezifischer Sequenz parallel hybridisiert. Die Auswertung erfolgt nicht visuell-mikroskopisch, sondern über einen Kapillarsequenzierer. Da für die Technik nur DNA (allerdings in einer ausreichenden Menge) und keine teilungsfähigen Zellen benötigt werden, kann sie z. B. auch gut in der Abortdiagnostik eingesetzt werden. Typische Indikationen für die MLPA sind die parallele Abklärung mehrerer spezifischer Mikrodeletionen (z. B. DiGeorge- bzw. velokardiofaziales Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom, Wolf-Hirschhorn-Syndrom) sowie, bei methylierungsspezifischer Hybridisierung, von Imprinting-Störungen (z. B. Prader-Willi-Syndrom oder Beckwith-Wiedemann-Syndrom).
- Die Array-CGH nutzt ebenfalls als Grundprinzip die komplementäre Anlagerung einer DNA-Sonde mit bekannter Sequenz an die DNA-Sequenz des Untersuchungsmaterials. Beim CGH-Array sind die Sonden aber an einem Objektträger (Chip) fest fixiert. Es werden zwischen 100 000 und 300 000 Loci, d. h. chromosomale Positionen, auf Verlust oder Zugewinn mit einer diagnostischen Auflösung von etwa 0,1–0,5 MB untersucht. Um die Interpretation von Varianten zu vereinfachen, wird zum Vergleich mit dem Probanden (in diesem Fall: Fetus) komparativ gepoolte DNA von mehreren „normalen“, geschlechtsgleichen Individuen hybridisiert. Die Auswertung erfolgt mittels Laserscanner und computergestützter Berechnung.

Cave

Zum Nachweis von Mosaiken sind MLPA und CGH-Array in den meisten Fällen nicht geeignet.

2.5.10 Mögliche Komplikationen

- Insbesondere bei einer CVS ist das Risiko einer versehentlichen Punktion der Dezidua relativ hoch. In diesem Fall würde fälschlich der mütterliche Chromosomensatz beurteilt.
- Zellen mit Chromosomenaberrationen haben eine relativ geringe Teilungsrate und können in der Kultur von in die fetale Probe gelangten mütterlichen Zellen (Haut, Peritoneum) überwachsen werden.
- Neben einer akzidentellen Kontamination kann ein sog. Mosaik die Interpretation des Chromosomenbefunds verfälschen. Bei einer Diskrepanz zwischen Ultraschall- und (zyto-)genetischem Befund sollte eine erneute Analyse aus einem sicher fetalen Gewebe erfolgen (kein Gewebe aus der Plazenta oder dem Amnion).
- Die Wahrscheinlichkeit einer fehlerhaften technischen Analyse ist aufgrund der Maßnahmen zur Qualitätskontrolle (verpflichtende Ringversuche) sehr gering, kommt aber in Einzelfällen (in weniger als 1 % der Fälle) vor. Dies kann aufgrund einer Probenverwechslung im Labor, eines menschlichen Fehlers oder, bei zunehmender Nutzung computergestützter Auswerteprogramme, einer Fehlprogrammierung geschehen. Bei deutlicher Diskrepanz zwischen Ultraschall- und genetischem Befund sollten eine Repunktion und erneute Analyse erwogen werden.
- Zu berücksichtigen ist, dass sich Chromosomenstrukturen interindividuell unterscheiden können. Es gibt zahlreiche, in der Allgemeinbevölkerung häufig vorkommende Polymorphismen ohne Krankheitswert. Mit der Auflösung des gewählten Analyseverfahrens nimmt die Wahrscheinlichkeit der Darstellung unklarer Veränderungen zu. Insbesondere sind diese beim CGH-Array häufig. Besonders Duplikationen werden innerhalb einer Familie über mehrere Generationen vererbt und haben dann sehr oft keinen Krankheitswert. Der Nachweis solcher unklaren Veränderungen kann zu einer erheblichen psychischen Belastung der Schwangeren führen. Zur Bewertung von unklaren Varianten ist eine vergleichende Analyse mit beiden Eltern, teilweise auch mit weiteren Angehörigen, erforderlich.

2.6 Pränatale molekulargenetische Diagnostik

Nicolai Kohlschmidt

2.6.1 Steckbrief

Teilweise sind morphologische, mittels Ultraschall diagnostizierte Veränderungen so charakteristisch für eine Diagnose, dass eine gezielte Untersuchung einzelner Gene erfolgen kann. In vielen Fällen sind morphologische Befunde allerdings unspezifisch. Der Nachweis einer monogenen Erkrankung erfolgt mithilfe molekulargenetischer Verfahren.

2.6.2 Aktuelles

- Die Bedeutung molekularer Veränderungen für krankhafte Befunde wächst ständig. Gleichzeitig verbessern sich auch die Methoden zur Erkennung molekularer Varianten.
- Next Generation Sequencing und NIPT sind molekulare Techniken, die erst seit etwa 10 Jahren in der Diagnostik eingesetzt werden. Auch diese Techniken bauen aber auf den seit mehreren Jahrzehnten bekannten Grundprinzipien der Hybridisierung und DNA-Amplifikation auf.

2.6.3 Synonyme

- Molekulargenetik

2.6.4 Keywords

- DNA
- Next Generation Sequencing
- Gentest
- MLPA
- Sanger-Sequenzierung
- monogene Erkrankungen
- erbliche Erkrankungen

2.6.5 Definition

- In der molekularen Genetik wird die Erbsubstanz mit biochemischen Methoden auf molekularer Ebene untersucht.
- Dabei können Zugewinne, Verluste und Aktivitätsveränderungen, z. B. durch Methylierungsstörungen, identifiziert werden.

2.6.6 Indikationen

- Bereits die Veränderung einer einzelnen DNA-Base kann zum vollständigen Funktionsverlust eines Gens und so zu schweren angeborenen Störungen führen. Solche Veränderungen lassen sich nur mit molekulargenetischen Methoden nachweisen. Für die Indikationsstellung lassen sich 2 Situationen unterscheiden:
 - Im Falle einer bereits familiär bekannten Erkrankung kann unabhängig von klinischen (sonografischen) Befunden bereits in der 12. SSW eine molekulargenetische Diagnostik aus einer CVS durchgeführt werden.
 - Wenn auffällige Ultraschallbefunde abgeklärt werden sollen, besteht ebenfalls eine Indikation zur molekulargenetischen Diagnostik. Allerdings muss auf der Grundlage der Ultraschallbefunde entschieden werden, welche Erkrankungen abgeklärt werden sollen.
- Die Indikationsstellung für eine vorgeburtliche genetische Diagnostik wird durch § 15 (2) GenDG eingeschränkt [3]. Eine vorgeburtliche Untersuchung ist nur für Krankheiten zulässig, deren Manifestation vor dem

Erwachsenenalter eintritt. Dies ist insbesondere zu berücksichtigen, wenn eine Abklärung von Krankheiten gewünscht wird, die in den meisten Fällen erst später im Leben symptomatisch werden, in der Familie aber eine große Bedeutung haben, z. B. familiärer Brustkrebs oder neurodegenerative Erkrankungen.

Merke

Vor der Indikationsstellung muss eine (fachgebundene) genetische Beratung erfolgen. Dabei sind die einschlägigen Regelungen des GenDG [3] und des SchKG [4] zu beachten. In Österreich und der Schweiz gibt es entsprechende Rechtsvorschriften, so das Gentechnikgesetz (Österreich) [1] bzw. das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (Schweiz) [2].

2.6.7 Aufklärung und spezielle Risiken

- Mit keiner Untersuchung, egal wie umfangreich, ist es möglich, die Gesundheit des Kindes zu garantieren. Auf dieses Basisrisiko muss in jedem Aufklärungsgespräch hingewiesen werden.
- Ein sicherer Ausschluss einer familiär bereits bekannten Genveränderung ist aber durchführbar. Bei dem dafür meist verwendeten CVS besteht ein gewisses Risiko einer mütterlichen Kontamination, auf das hingewiesen werden muss. Falls eine Kontamination nachgewiesen wird, ist eine zusätzliche Amniozentese (seltener Nabelschnurblutentnahme) zu einem späteren Zeitpunkt indiziert.
- Die genetische Abklärung auffälliger klinischer (sonografischer) Befunde kann bei keinem Ergebnis zu der Aussage führen, dass das Kind gesund sei. Ebenso ermöglichen auffällige molekulargenetische Befunde keine spezifische Behandlung oder gar Heilung (keine „Gentherapie“).
- Es ist lediglich möglich, die ätiologische Ursache der erhobenen klinischen Befunde zu sichern und eine, häufig aber nur vage, Aussage zur weiteren Prognose zu machen. Im Falle einer gut beschriebenen und bekannten Diagnose (z. B. Achondroplasie bei fetaler Skelettdysplasie) kann die Auskunft sehr hilfreich sein, dass die Lebensfähigkeit sehr wahrscheinlich ebenso normal wie die geistige Entwicklung des Kindes sein wird.
- Gerade bei breit angelegten Next-Generation-Sequencing-Panel-Analysen sollte im Rahmen der Aufklärung darauf hingewiesen werden, dass unklare Varianten nachgewiesen werden könnten. Für solche Varianten ist nicht bekannt, ob sie tatsächlich ursächlich für die klinischen Auffälligkeiten sind, und insbesondere auch, welcher klinische Verlauf postnatal zu erwarten ist. Die daraus entstehende Unsicherheit kann die psychische Belastung der Schwangeren zusätzlich erhöhen. Bei der

Indikationsstellung von vorgeburtlichen Analysen, die nicht nur einzelne, dem veranlassenden Arzt gut bekannte, Diagnosen umfassen, sollte dies unbedingt berücksichtigt werden.

2.6.8 Material

- Für die Abklärung von familiär bekannten molekularen Varianten empfiehlt sich die Entnahme eines CVS. Dies kann relativ früh erfolgen und die gewonnene Zellmenge ist relativ groß, sodass auch dosisabhängige molekulargenetische Verfahren durchgeführt werden können (z. B. MLPA, Southern-Blot).
- Die Abklärung auffälliger Ultraschallbefunde erfolgt meistens erst im 2. Trimenon. Da dann vor molekulargenetischen Untersuchungen zunächst in der Regel eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt wird, werden etwa 10–15 ml Fruchtwasser eingesandt. Grundsätzlich sind auch Nabelschnurblut und fetale Ergüsse für die Analysen geeignet.

2.6.9 Durchführung

- Mit der Probe, insbesondere bei CVS, sollte immer auch eine Blutprobe der Schwangeren (EDTA-Blut) zur Abklärung einer Kontamination an das Labor gesandt werden.
- Die zusammengelegt etwa linsengroßen CVS-Biopsate sollten in steriles Medium (vom Labor zur Verfügung gestellt) überführt werden. Ersatzweise ist auch physiologische Kochsalzlösung geeignet.
- Bei auffälligen sonografischen Befunden empfiehlt es sich, neben der fetalen Probe auch Blutproben beider Eltern (Heparin- und EDTA-Blut) einzusenden, um ohne Verzögerung nachgewiesene Varianten durch vergleichende Untersuchung weiter abklären zu können.
- Die Abklärung bekannter molekularer Varianten (einzelne spezifische Erkrankungen, bekannte Genmutationen) dauert meist nur wenige Tage (Ausnahme: Southern-Blot bei Repeat-Erkrankungen). Eine ausreichende DNA-Menge kann in den meisten Fällen aus Fruchtwasser extrahiert werden.
- Für Next-Generation-Sequencing-Analysen, Array-Techniken und Southern-Blot wird dagegen hochkonzentrierte DNA benötigt, die meist nur aus kultivierten Fruchtwasserzellen gewonnen werden kann. Dafür werden präanalytisch etwa 10 Tage benötigt. In einer Nabelschnurblutprobe sind ausreichende Zellmengen für alle Analysetechniken vorhanden. Abgesehen von der Antikoagulation (mindestens 1 ml EDTA-Blut) ist keine Vorbehandlung erforderlich. Die Dauer der eigentlichen Analyse beträgt für die genannten Verfahren etwa 2–4 Wochen.
- Bei der Kettenabbruchsequenzierung nach Sanger werden beide DNA-Stränge als Farbkurve bildlich dargestellt. Die Länge jeder Sequenzreaktion beträgt etwa 300–500 DNA-Basen. Dies limitiert den Einsatzbereich

in der Diagnostik auf insgesamt etwa 5000–10 000 Basen. Die Methode, die auch für einzelne, selten auftretende Genveränderungen relativ einfach etabliert werden kann, ist geeignet zum Nachweis bzw. Ausschluss familiär bekannter Veränderungen oder zur Abklärung einzelner Gene bei spezifischem Phänotyp. Mosaiketechniken können mit der Methode nur bei hoher Frequenz (ca. mehr als 20 % im untersuchten Gewebe) nachgewiesen werden.

- Die als „Next Generation Sequencing“ bezeichnete parallele Hochdurchsatzsequenzierung ermöglicht die Sequenzdarstellung entweder des gesamten Genoms oder spezifischer Abschnitte. Aufgrund der erheblichen Datenmenge wird die Auswertung in der Diagnostik in den meisten Fällen auf bestimmte Gene mit Relevanz für den Phänotyp beschränkt. Die Darstellung und Auswertung von 100 000 oder mehr DNA-Basen sind technisch problemlos möglich. Da parallel viele DNA-Stränge untersucht und dargestellt werden (sog. Coverage), in der spezifischen Diagnostik mindestens 30, häufig aber über 100, werden Mosaiketechniken bereits in niedriger Frequenz erkannt.

2.6.10 Mögliche Komplikationen

- Die wesentliche Problematik ergibt sich aus dem Nachweis unklarer Varianten (S. 93), deren klinische Relevanz nicht einzuordnen ist. Die daraus resultierenden psychischen Belastungen sind erheblich.
- Gerade bei Next-Generation-Sequencing-Analysen steigt mit zunehmender Datenmenge die Wahrscheinlichkeit des Nachweises von in ihrer klinischen Relevanz unklaren Varianten.
- Die Bewertung solcher Varianten erfordert neben Datenbankabgleichen und vergleichenden Elternuntersuchungen insbesondere auch eine exakte Kenntnis des Phänotyps, d. h. eine umfassende Ultraschalldiagnostik.
- Die Wahrscheinlichkeit solcher Situationen ist u. a. abhängig von der Spezifität der erhobenen klinischen Befunde, der Vergleichsmöglichkeit mit Proben beider Eltern (Cave: Eizellspende und heterologe Insemination), des Vorhandenseins einer ausführlichen Stammbaumanalyse und der klinischen Befunderhebung bei den biologischen Eltern.
- Eine zunehmende Anzahl und abnehmende Spezifität untersuchter Gene (Panel-Analysen, exom- und genomweite Analysen) erhöhen das Risiko nicht validierbarer genetischer Varianten.

Praxistipp

Es empfiehlt sich bereits bei der Vorbereitung ein enger Austausch zwischen dem verantwortlichen Pränatalmediziner und dem genetischen Labor (Facharzt für Humangenetik).

Quellenangaben

- [1] Bundesgesetz, mit dem Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen, das Freisetzen und Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen und die Anwendung von Genanalyse und Gentherapie am Menschen geregelt werden (Gentechnikgesetz – GTG), Fassung vom 22.12.2018, BGBl. Nr. 510/1994 (NR: GP XVIII IA 732/A AB 1730 S. 168. BR: AB 4827 S. 588)
- [2] Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) vom 08.10.2004 (Stand am 01.01.2014)
- [3] Gendiagnostikgesetz vom 31.07.2009 (BGBl. I S. 2529, 3 672), das zuletzt durch Artikel 2 Absatz 1 des Gesetzes vom 04.11.2016 (BGBl. I S. 2460) geändert worden ist
- [4] Schwangerschaftskonfliktgesetz vom 27.07.1992 (BGBl. I S. 1398), das zuletzt durch Artikel 14 Nummer 1 des Gesetzes vom 20.10.2015 (BGBl. I S. 1722) geändert worden ist

2.7 Pränatale genetische Diagnostik aus freier fetaler Desoxyribonukleinsäure (nicht-invasiver Pränataltest)

Nicolai Kohlschmidt

2.7.1 Steckbrief

Die Analyse im mütterlichen Blutkreislauf zirkulierender fetaler DNA ermöglicht Untersuchungen molekularer Eigenschaften des Embryos bzw. Fetus ohne die Notwendigkeit einer Punktion der Fruchthöhle oder der Plazenta.

2.7.2 Aktuelles

- Das Risiko eines eingriffsbedingten Aborts bei CVS und Amniozentese hat die Durchführung dieser Maßnahmen auf Hochrisikofälle begrenzt.
- Allein als Screening-Untersuchung zur Abklärung einer altersabhängigen chromosomalen Trisomie gilt eine invasive Diagnostik als nicht mehr angemessen.
- Der NIPT wurde als Alternative für ein Screening auf chromosomale Veränderungen eingeführt.

2.7.3 Synonyme

- Nicht invasiver Pränataltest
- NIPT
- NIPD

2.7.4 Keywords

- Zellfreie DNA
- fetale Fraktion
- No Call
- Redraw

2.7.5 Definition

- Freie DNA aus untergegangenen Zellen macht etwa 5–10 % der gesamten freien DNA aus.
- Diese DNA ist im Wesentlichen plazentaren Ursprungs und unterliegt einem raschen enzymatischen Abbau, ist also äußerst instabil. Fetale Zellen im mütterlichen Kreislauf sind zwar stabiler, liegen aber nur in Anteilen von weniger als 1:100 000 vor und können zudem auch noch in Folgeschwangerschaften nachweisbar sein.
- Die fetale DNA kann im Hinblick auf Dosisverschiebungen (Zugewinn oder Verlust von Chromosomenmaterial) sowie qualitative Veränderungen (molekulare Varianten bzw. Mutationen) untersucht werden.

Cave

Zu beachten ist, dass es sich insbesondere bei der Feststellung einer Dosisverschiebung (Aneuploidie) um ein statistisches Verfahren handelt, jedoch nicht um eine direkte Diagnostik.

2.7.6 Indikationen

- Der NIPT ist als Screening-Verfahren kommerziell entwickelt und zunächst in Südostasien angeboten worden. Bei der Einführung ermöglichte das Verfahren den Nachweis von Trisomien sowie des fetalen Geschlechts.
- Es weist eine hohe Sensitivität (von mehr als 99 %) für Trisomien in Risikoschwangerschaften auf. Entsprechend besteht eine Indikation insbesondere zur Abklärung unspezifischer sonografischer und biochemischer Marker für eine Trisomie der Chromosomen 13, 18 und 21.
- Bei pathologischen Ultraschallbefunden ist zum Nachweis oder Ausschluss einer Verdachtsdiagnose ein NIPT nicht geeignet. Methodisch ist die Abklärung einer familiär bekannten molekularen Veränderung aber möglich und wird z. B. in Großbritannien in Studien auch durchgeführt.
- Die Bestimmung des Rhesus D-Gens aus der freien DNA im maternalen Blut bei Rh-negativen Schwangeren ist Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien und erlaubt, sofern das Gen nicht vorhanden ist, bei ca. 40 % der Rh-negativen Schwangeren den Verzicht auf die antepartale Rhesusprophylaxe.
- Im Ausland werden zudem bereits Screening-Analysen auf häufige erbliche Störungen wie Thalassämien und Mukoviszidose angeboten.
- Für den Ausschluss oder Nachweis einer familiär bekannten generischen Veränderung (hohe Trägerwahrscheinlichkeit) ist NIPT methodisch aufgrund des niedrigen Vorhersagewertes (NPV bzw. PPV) nicht geeignet.

2.7.7 Aufklärung und spezielle Risiken

- Beim NIPT entfällt das Risiko eines invasiven Eingriffs. Zudem betreiben die kommerziellen Anbieter einen hohen Werbeaufwand. Viele Schwangere entscheiden sich deshalb kurzfristig für die angebotene Screening-Untersuchung bei ihrem betreuenden Frauenarzt.
- Solange keine ausreichenden Daten zur Sensitivität und Spezifität in den unterschiedlichen Risikosituationen (Altersrisiko Trisomie, erhöhte fetale Nackentransparenz, fetale Fehlbildungen, bekanntes familiäres Risiko) vorliegen, kann der NIPT nicht als alleiniges Verfahren zum sicheren Nachweis oder Ausschluss einer definierteren Diagnose eingesetzt werden. Er kann lediglich als Screening-Verfahren mit eingeschränkter Spezifität verwendet werden. Zusätzlich ist die Sensitivität für die Trisomien 13 und 18 bei allen NIPT-Verfahren relativ niedrig. Teilweise liegt sie bei weniger als 95 %. Von der amerikanischen Fachgesellschaft wird NIPT deshalb als Screening-Verfahren und nicht als diagnostisches Verfahren eingeschätzt [1]. Die Einstufung in Deutschland als Verfahren zur Abklärung einer Risikosituation und nicht als Screening hat ausschließlich politische Gründe.
- Ein NIPT ist nicht geeignet zur Abklärung pathologischer Befunde mit hohem Risiko einer chromosomalen Aberration oder krankheitsverursachenden Genmutation, z. B. bei fetaler Wachstumsstörung und AV-Kanal.
- In einem Teil der Fälle, insbesondere bei mütterlicher Adipositas sowie bei Aneuploidien (Trisomie 18 und 13), kann zudem teilweise kein Ergebnis ermittelt werden (sog. No Call). Wenn eine Schwangere darüber erst 1–2 Wochen nach der Probenentnahme informiert wird, kann eine erhebliche psychische Belastung entstehen.
- Der niedrigschwellige Zugang und die Abwesenheit eines körperlichen Risikos verleiten dazu, eine ausführliche Beratung und Aufklärung als lästige Formalität, vernachlässigbar oder zumindest nachrangig anzusehen.

- Die allgemeine Verfügbarkeit kann zudem den gesellschaftlichen Druck auf Schwangere stark erhöhen, einen Test zur Abklärung unerwünschter fetaler Merkmale durchführen zu lassen. Selbsthilfegruppen befürchten, dass so die Akzeptanz für behinderte Menschen in der Gesellschaft sinken könnte. Die Schwangere ist deshalb unbedingt auf die Freiwilligkeit der Testdurchführung und die Möglichkeit psychosozialer Beratungsangebote, die gleichzeitig in Anspruch genommen werden können, hinzuweisen.
- Insbesondere wenn die Blutentnahme sehr früh und vor einer ausführlichen Ultraschallfeindiagnostik erfolgt, kann ein pathologischer Laborbefund vollkommen überraschend für die Schwangere sein.
- Aufgrund der ethischen Implikationen ist die Frage der Kostenübernahme durch die Krankenversicherung in Deutschland trotz positiver wissenschaftlicher Methodenbewertung umstritten. Lediglich zur Abklärung des fetalen Rhesusfaktors wurde zum 1. Juli 2021 die Kostenübernahme in Deutschland geregelt. Es handelt sich um eine von kommerziellen Laboratorien angebotene Leistung. Dabei bestehen zwischen einzelnen Ländern, nicht jedoch zwischen einzelnen Anbietern innerhalb dieser Länder, erhebliche Preisunterschiede.

2.7.8 Material

- Die Untersuchung wird an etwa 20 ml mütterlichem Vollblut durchgeführt. Durch geeignete Zusätze (vom Testlabor zur Verfügung gestellte Probenröhrchen) wird die enthaltene freie DNA stabilisiert.
- Die zurzeit angebotenen NIPT-Verfahren werden in ▶ Tab. 2.10 einander gegenübergestellt.

2.7.9 Durchführung

- Die verwendete Next-Generation-Sequencing-Technik ermöglicht die Sequenzierung der fetalen DNA-Bruchstücke und die anschließende Kombination zahlreicher überlappender Sequenzen (sog. Reads) zu einem voll-

Tab. 2.10 Im Jahr 2018 angebotene NIPT-Verfahren.

Tests	Anbieter	Testbasis	Einsetzbar bei Mehrlingen/abgestorbenem Zwilling	Einsetzbar bei Eizellspende	Einsetzbar bei elterlicher Konsanguinität	Häufigkeit von No Call/Redraw ¹⁾ (%)
Panorama	Natera	SNP	ja/ja	nein	nein	6,4–8,1
Praenatest	Lifecodexx/Sequenom	quantitative MPS	ja/nein	ja	ja	0,1–3,8
Harmony	Ariosa/Cenata	selektive Analyse	ja/nein	ja	ja	2,9–4,9
fetalis	amedes/Illumina	quantitative MPS	ja/nein	ja	ja	0,1–3,8

¹⁾ No Call / Redraw nach Yaron [2]; Bewertung des Verfahrens, nicht auf einzelnes Labor übertragbar
MPS = massive Parallelsequenzierung, SNP = Single Nucleotide Polymorphisms

ständigen Genom. Zumindest theoretisch kann so das komplette fetale Genom untersucht werden. Zum Nachweis von Aneuploidien werden verschiedene Verfahren eingesetzt (s. ► Tab. 2.10):

- **Single Nucleotide Polymorphisms:** Bei deren Anwendung werden gezielt bestimmte kurze DNA-Sequenzen nachgewiesen, die sich jeweils spezifischen Chromosomenregionen eines Elternteils zuordnen lassen. Die Single Nucleotide Polymorphisms sind hochvariable DNA-Varianten, die keine funktionelle Relevanz haben und von einem Elternteil an ein Kind vererbt werden. Dieses Prinzip liegt auch Vaterschaftsanalysen zugrunde. Im Falle eines diploiden Chromosomensatzes sollte die Dosis bzw. Zahl der spezifischen Chromosomen mit Single Nucleotide Polymorphisms maternalen Herkunft der Dosis der Chromosomenabschnitte väterlicher Herkunft entsprechen. Eine Dosisverschiebung entspricht einer Aneuploidie. Das Verfahren kann bei Eizellspende nicht eingesetzt werden, da dann der Genotyp der biologischen Mutter nicht bekannt ist.
- **Massive Parallelesequenzierung:** Dabei wird nach der parallelen Amplifikation fetaler DNA-Abschnitte das Verhältnis spezifischer Chromosomenabschnitte zueinander bestimmt. Ein Quotient ungleich 1 entspricht einer Aneuploidie. Bei dieser Technik können alle Chromosomen oder nur einzelne relevante Chromosomen erfasst werden.

2.7.10 Mögliche Komplikationen

- Für alle Verfahren ist der Anteil der fetalen Fraktion zellfreier DNA an der Gesamtmenge zellfreier DNA im Plasma entscheidend. Ein Anteil von weniger als 4% verhindert häufig eine hinreichend genaue Auswertung. Dies wird als „No Call“ bezeichnet. In solchen Fällen fordert das Labor dann ein sog. Redraw an, eine erneute Blutabnahme. Der Anteil fetaler DNA nimmt mit dem Verlauf der Schwangerschaft zu, die Wahrscheinlichkeit eines technisch erfolgreichen Tests ist für eine weitere Blutprobe somit höher.
- Ein hoher BMI der Schwangeren führt zu einer relativen Abnahme der fetalen DNA-Fraktion und ist ein weiterer häufiger Grund für einen niedrigen Anteil der fetalen DNA.
- Neben Übergewicht können Zwillingsschwangerschaften und Plazentatumoren das Ergebnis verfälschen. Zudem stammt die fetale DNA hauptsächlich von der Plazenta, repräsentiert also nicht unbedingt den fetalen Status. Auch eine Kontamination durch DNA eines abgestorbenen Zwillings kann zu einer Fehlinterpretation führen (s. ► Tab. 2.10).
- Für die Bewertung der Sensitivität für die getestete Gesamtpopulation ist der Anteil der No Calls entscheidend. Unter den No Call-Schwangerschaften ist der Anteil von Aneuploidien größer als unter primär erfolg-

reich getesteten Fällen. Ein Grund dafür ist vermutlich die geringere Teilungsrate von Zellen mit Aneuploidie, ein weiterer die kleinere Plazenta bei Trisomie 18 und 13.

- Tatsächlich gibt es beim NIPT sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnisse. Ein wesentliches Problem bei der Bewertung ist, dass alle zurzeit angebotenen Testverfahren durch Patente geschützt sind, die Eigentum von Kapitalgesellschaften sind und Untersuchungen der Verfahren im Rahmen kontrollierter verblindeter Studien erschweren.

Quellenangaben

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 640: cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2015; 126 (3): e31–e37
- [2] Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016; 36: 391–396

2.8 Glossar für häufig in der klinischen Genetik benutzte Fachausdrücke

Nicolai Kohlschmidt

- **Aberration:** In der Regel in Zusammenhang mit Chromosomenveränderung benutzt. Der Begriff beschreibt einen von der Norm abweichenden Chromosomenbefund.
- **Altersrisiko:** Mit dem Alter der Schwangeren zunehmende Wahrscheinlichkeit einer Trisomie der Chromosomen 13, 18 und 21. Die Angabe der Wahrscheinlichkeit einer Trisomie bezieht sich auf den Zeitpunkt der Geburt (► Tab. 2.11): Im 1. Trimenon ist die Wahrscheinlichkeit größer, da Trisomien häufig zu einem Spontanabort führen.
- **Aneuploidie:** Numerische Abweichung der Chromosomenzahl von der Norm (46 Chromosomen).
- **Basisrisiko:** Wahrscheinlichkeit einer Fehlbildung, Anomalie oder sonstigen angeborenen Störung zum Zeitpunkt der Geburt. Das Basisrisiko beträgt etwa 3–5%. Unterschiede erklären sich hauptsächlich durch unterschiedliche Arten der Erfassung. Bei Konsanguinität und nach künstlicher Reproduktion ist das Basisrisiko erhöht. Das Basisrisiko ist niemals auszuschließen.
- **Entwicklungsstörung:** In der Neuropädiatrie üblicher Begriff zur Beschreibung einer negativen Abweichung von der normalen kindlichen Entwicklung. Der Begriff „geistige Behinderung“ wird in der Pädiatrie in der Regel nicht verwendet. Eine geistige Entwicklungsstörung im Kindesalter entspricht jedoch einer geistigen Behinderung im Erwachsenenalter.

Tab. 2.11 Prävalenz einer Lebendgeburt mit Trisomie 21 und einer Lebendgeburt mit einer unbalancierten Chromosomenaberration in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter.

Mütterliches Alter (Jahre)	Prävalenz Lebendgeburt mit Trisomie 21		Prävalenz Lebendgeburt mit unbalancierter Chromosomenaberration	
	(‰)	1 zu	(‰)	1 zu
15	0,4	2434	0,54	1859
16	0,5	2013	0,56	1789
17	0,6	1599	0,58	1712
18	0,6	1789	0,61	1631
19	0,7	1440	0,65	1546
20	0,7	1441	0,69	1456
21	0,7	1409	0,74	1361
22	0,7	1465	0,79	1264
23	0,7	1346	0,86	1167
24	0,7	1396	0,94	1070
25	0,7	1383	1,03	927
26	0,8	1187	1,14	876
27	0,8	1235	1,28	784
28	0,9	1147	1,44	695
29	1,0	1002	1,64	611
30	1,0	959	1,88	532
31	1,2	837	2,18	459
32	1,4	695	2,55	392
33	1,7	589	3,01	332
34	2,3	430	3,60	278
35	3,0	338	4,35	230
36	3,9	259	5,83	172
37	5,0	201	7,08	188
38	6,2	162	8,69	153
39	8,8	113	10,78	97
40	12,0	84	13,52	76
41	15,0	69	17,15	59
42	19,0	52	21,98	45
43	27,0	37	28,48	34
44	26,0	38	37,27	25
45	31,0	32	49,24	19

- **Genetische Beratung:** Nicht direktives, persönliches ärztliches Gespräch zur Klärung einer genetischen Fragestellung, Information über geeignete diagnostische Maßnahmen und Erläuterung erhobener Befunde unter Berücksichtigung psychosozialer Aspekte. In Deutschland ist die genetische Beratung vor allen vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen verpflichtend von Fachärzten für Humangenetik, Ärzten mit der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ oder Ärzten mit der Qualifikation „Fachgebundene genetische Beratung“ (§ 15 GenDG) [1] durchzuführen.
- **Indirekte Diagnostik:** Nachweis von einem Krankheitsgen benachbarten DNA-Markern, dabei keine direkte Untersuchung des Krankheitsgens. Die indirekte Diagnostik wird vor der Kapillarsequenzierung z. B. bei der Diagnostik der Muskeldystrophie Duchenne eingesetzt. Seitdem ist sie in der Pränataldiagnostik unüblich, in der Präimplantationsdiagnostik aber häufig.
- **Karyotyp:** Den Chromosomenbefund beschreibende Chromosomenformel. Zugewinne sind durch „+“ oder „dup“ (Duplikation) dargestellt, Verluste durch „-“ oder „del“ (Deletion).
- **Merkmal** (engl.: Feature): Beschreibender, nicht wertender Begriff für Auffälligkeiten, die insbesondere die Diagnose eines Syndroms ermöglichen.
- **Mikrodeletionen bzw. Mikroduplikationen:** Die mikroskopische Analyse der Chromosomen erfasst bei der Pränataldiagnostik einen Zugewinn (Duplikation) oder Verlust (Deletion) ab ca. 10 MB. Typische Mikrodeletionen betreffen dagegen meistens nur 1–2 MB. Das Präfix „Mikro-“ bezieht sich allein auf die fehlende optische Sichtbarkeit der Veränderungen. In den betroffenen Chromosomenabschnitten liegen in der Regel zahlreiche, oft in ihrer Funktion nicht eindeutig geklärte Gene. Einige Mikrodeletionen treten relativ gehäuft auf, z. B. Mikrodeletion 22q11.2 (velokardiofaziales Syndrom, pränataler Leitbefund: konotrunkale Herzfehler, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten) oder 7q11.23 (Williams-Beuren-Syndrom, Leitbefund: Pulmonalstenose und/oder Ventrikelseptumdefekt). Insbesondere Mikroduplikationen können Zufallsbefunde ohne Krankheitswert darstellen. Eine vergleichende Untersuchung mit beiden Elternteilen im Rahmen der Diagnostik ist unbedingt indiziert.
- **Monosomie X (Turner-Syndrom):** Das X-Chromosom ist das einzige Chromosom, bei dem eine Monosomie nicht zwangsläufig letal ist. Typische Hinweise für eine Monosomie X sind fetale Hygrome. Es ist unklar, warum die meisten Schwangerschaften mit einer Monosomie X vorzeitig enden, neugeborene Mädchen mit einem Turner-Syndrom dagegen keine oder allenfalls diskrete Auffälligkeiten haben. Auch bei Monosomie X besteht für Folgeschwangerschaften keine besondere Wiederholungswahrscheinlichkeit.
- **Mosaik:** Gleichzeitiges Vorliegen von 2 oder mehr verschiedenen chromosomalen oder molekularen Konstitutionen in verschiedenen Zellen des gleichen Gewebes oder in unterschiedlichen Gewebeanteilen eines Individuums. Plazentar beschränkte Mosaik täuschen teilweise eine Chromosomenaberration des Fetus vor, die diesen jedoch gar nicht betrifft. Zur Vermeidung einer Fehlinterpretation ist jeder auffällige NIPT- oder CVS-Befund anhand der Klinik (Ultraschall) und/oder Untersuchung von Zellen sicherer fetaler Herkunft (Fruchtwasser oder Fetalblut) zu überprüfen.
- **Mutation:** Häufig verwendeter, aber methodisch umstrittener Begriff zur Beschreibung einer pathologischen Abweichung in der DNA-Sequenz. Korrekt sind die Verwendung des Begriffs „Variante“ und die Einordnung von Varianten in Klassen von 1–5 (Varianten der Klassen 1 und 2 werden in Laborbefunden in der Regel nicht mitgeteilt):
 - 1 = harmlos (benign),
 - 2 = wahrscheinlich harmlos (likely benign),
 - 3 = unklare Bedeutung (Variant of unknown Significance),
 - 4 = wahrscheinlich krankheitsverursachend (likely pathogenic),
 - 5 = krankheitsverursachend (pathogenic).
- **Polymorphismus:** Eine Abweichung der DNA-Sequenz oder Chromosomenstruktur von der Norm bzw. der überwiegenden Mehrheit ohne Krankheitswert.
- **Subtelomer:** Endbereich der Chromosomen. Subtelomere enthalten meist besonders viele Gene und sind bei Translokation besonders betroffen. Die visuelle Darstellung erfolgt durch FISH-Sonden.
- **Translokation:** Verlagerung eines ganzen Chromosoms oder eines Chromosomenabschnitts an ein anderes Chromosom. Bei Zugewinn oder Verlust von Chromosomenmaterial liegt eine unbalancierte Translokation vor, sonst eine balancierte Translokation. Translokationen werden nicht selten innerhalb einer Familie vererbt. Für Schwangerschaften von Trägern besteht ein hohes Risiko für Fehlbildungen, Aborte und Entwicklungsstörungen. Translokationen zwischen 2 akrozentrischen Chromosomen (13, 14, 15, 21, 22) werden als „Robertson-Translokation“ bezeichnet. Der Nachweis einer neu entstandenen („de Novo“) balancierten Translokation führt in etwa 10% der Fälle zu Anomalien, Fehlbildungen oder einer Entwicklungsstörung.
- **Triple X, XXY, XYY:** Ein Zugewinn eines Geschlechtschromosoms entsteht unabhängig vom mütterlichen Alter und führt nicht zu spezifischen Fehlbildungen und Anomalien. Es handelt sich in der Regel um Zufallsdiagnosen, deren Mitteilung allerdings sehr häufig zu einer erheblichen psychischen Belastung bei der Schwangeren führt. Für Folgeschwangerschaften besteht keine erhöhte Wiederholungswahrscheinlichkeit.

- **Triploidie:** Das 3-fache Vorliegen des Chromosomensatzes führt bei doppeltem mütterlichem Satz (Digynie) zu charakteristischen Anomalien (sehr kleine Rumpfmäße bei relativ großen Schädelmaßen, Holoprosenzephalie, Handfehlbildungen). Nicht selten überleben die betroffenen Feten bis in das 3. Trimenon. In Einzelfällen ist eine Lebendgeburt beschrieben worden. Eine Triploidie mit doppeltem väterlichem Satz (Diandrie) führt in der Regel zu molidgen Veränderungen des Zottengewebes und zu einem Frühabort.
- **Trisomien:** Diese entstehen meist durch eine fehlerhafte Aufteilung der Chromosomen (Non-Disjunction) bei der 1. Reifeteilung (Meiose 1). Daraus erklärt sich eine wesentliche Abhängigkeit vom mütterlichen Alter (s. ► Tab. 2.11). Trisomien der Autosomen führen in den meisten Fällen zu einem Abort innerhalb der ersten 12 SSW. Nur Trisomien der Chromosomen 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom) sind mit der Geburt eines lebenden Kindes vereinbar. In Einzelfällen wurden Schwangerschaften bis in die 20. SSW hinein bei Trisomien der Chromosomen 16 und 22 beobachtet. Für Folgeschwangerschaften besteht ein um etwa 1 % gegenüber der altersabhängigen Wahrscheinlichkeit erhöhtes Wiederholungsrisiko (d. h. für Trisomie 21 bei einer 40-jährigen Schwangeren: Wiederholungsrisiko etwa 2 %).
- **Uniparentale Disomie:** Die Abstammung beider homologen Chromosomen von einem Elternteil wird als „uniparentale Disomie“ bezeichnet und führt bei Chromosomen mit elterlicher Prägung (sog. Imprinting) zu einer Funktionsstörung bestimmter Gene. Eine uniparentale Disomie tritt gehäuft (aber insgesamt trotzdem selten) bei Kindern von Eltern, die eine Robertson-Translokation tragen, sowie nach einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion auf. Typische pränatale Merkmale sind Wachstumsstörungen (fetale Wachstumsrestriktion oder Makrosomie), beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom auch Omphalozele und Makroglossie. Eine uniparentale Disomie kann fast ausschließlich durch molekulare Verfahren nachgewiesen werden.

Quellenangaben

- [1] Gendiagnostikgesetz vom 31.07.2009 (BGBl. I S. 2529, 3 672), das zuletzt durch Artikel 2 Absatz 1 des Gesetzes vom 04.11.2016 (BGBl. I S. 2460) geändert worden ist

2.9 Nicht invasive pränatale Ultraschalldiagnostik

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.9.1 Steckbrief

Die vorgeburtliche Ultraschalldiagnostik ist ein fester Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge. Laut Mutterschafts-Richtlinien sind 3 Basisuntersuchungen (um die 10., 20. und 30. SSW) mit einem Mindestanforderungsprofil vorgesehen. Die Grundlage bildet die B-Bild-Sonografie (2-D-Sonografie). Ergänzende Verfahren sind M-Mode-, Doppler- sowie 3-D- und 4-D-Sonografie. Die Ultraschalldiagnostik dient nicht nur der Bestimmung des Gestationsalters, der Lage der Plazenta, der Diagnose von Mehrlingsschwangerschaften und der Überwachung des fetalen Wachstums, sondern auch zum Abschluss bzw. Nachweis fetaler Erkrankungen, Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen. Bei bestimmten Indikationen sind weiterführende Untersuchungen, die sog. Fein- oder detaillierte Ultraschalldiagnostik, möglich.

2.9.2 Synonyme

- Sonografie
- Echografie
- Ultraschall

2.9.3 Keywords

- B-Bild-Sonografie
- 2-D-Sonografie
- M-Mode-Sonografie
- Doppler-Sonografie
- 3-D- bzw. 4-D-Sonografie

2.9.4 Definition

- Geburtshilfliche Sonografie ist die Anwendung von Ultraschall als bildgebendes Verfahren zur Darstellung von fetalen und maternalen Gewebestrukturen.

2.9.5 Indikationen

- Allgemeines Screening mittels B-Mode-Sonografie im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge zur Überwachung einer normal verlaufenden Schwangerschaft:
 - 1. Screening: 8 + 0 bis 11 + 6 SSW
 - 2. Screening: 18 + 0 bis 21 + 6 SSW
 - 3. Screening: 28 + 0 bis 31 + 6 SSW

- gezielte Ultraschalldiagnostik (Feindiagnostik, detaillierte Sonografie, weiterführende Organdiagnostik, Fehlbildungsdiagnostik) bei einem definierten Risiko für eine bestimmte Fehlbildung oder Erkrankung aufgrund der Anamnese oder bei einem auffälligen Schwangerschaftsverlauf

Zusatzinfo

Schwangerschaften mit hohem Risiko für fetale Fehlbildungen und Indikation zur gezielten Pränataldiagnostik

- Erhöhtes Risiko aufgrund der Anamnese:
 - positive Familienanamnese:
 - Kind mit Fehlbildung, syndromaler Erkrankung oder chromosomaler Aberration
 - Komplikationen in früherer Schwangerschaft (IUGR, Totgeburt, neonataler Tod)
 - elterliche Fehlbildungen oder chromosomale Aberration
 - angeborene Erkrankungen (zystische Fibrose, metabolische Erkrankungen, geschlechtschromosomal gebundene rezessive Erkrankungen)
 - Konsanguinität
 - maternales Alter über 35 Jahre
 - auffällige biochemische Parameter im maternalen Serum (PAPP-A, β -hCG, AFP, hCG, uE3)
 - maternale Erkrankungen (Diabetes mellitus, Phenylketonurie)
 - Noxen in der Schwangerschaft:
 - Drogen (Alkohol, Antiepileptika [Phenobarbital, Phenytoin])
 - Barbiturate, Lithium, Valproinsäure, Vitamin A, Warfarin
 - intrauterine Infektion (Zytomegalievirus, Toxoplasmose, Parvovirus B19, Syphilis, Coxsackievirus, Röteln)
 - Strahlenbelastung in hoher Dosierung
- auffälliger Schwangerschaftsverlauf:
 - auffälliger Ultraschall:
 - Verdacht auf Fehlbildung
 - auffällige fetale Biometrie
 - verdickte Nackentransparenz, Nackenödem bzw. Hygroma colli
 - frühe (vor allem symmetrische) Wachstumsretardierung
 - vermehrte bzw. verminderte Fruchtwassermenge
 - Zwillingsschwangerschaft
 - diagnostizierte Chromosomenstörung
 - auffälliger NIPT (cfDNA-Analytik)

2.9.6 Aufklärung und spezielle Risiken

- Vermittlung von verständlichen Informationen über Möglichkeiten, Konsequenzen und auch Grenzen der sonografischen Diagnostik
- Hinweis auf potenzielle Konfliktsituationen
- Hinweis auf ggf. eingeschränkte Sichtbedingungen, z. B. durch Adipositas oder Oligohydramnie
- derzeit keine schädlichen Auswirkungen auf Mutter und Fetus bekannt
- bei Aneuploidie-Screening und gezielter Ultraschalldiagnostik Anwendung der Anforderungen des GenDG
- schriftliche Dokumentation der Aufklärung

2.9.7 Material

- Ultraschallgerät mit hoher Bildauflösung und schnellen Bildfrequenzen
- Wahl des Schallkopfs (Abdominal- oder Vaginalsonde) entsprechend den anatomischen Voraussetzungen und der Fragestellung (► Abb. 2.4)
- im Rahmen der Geburtshilfe (abdominal) Schallköpfe mit gebogener Oberfläche (Curved Array) und fächerförmiger Anordnung des Schallfelds (Schallfrequenzen zwischen 3,5 und 7,0 MHz)
- Wahl der Untersuchungsfrequenz als Kompromiss zwischen Eindringtiefe und benötigter Bildauflösung (hohe Frequenzen: hochauflösende Bilddarstellung, aber geringere Eindringtiefe; tiefere Frequenzen: größere Eindringtiefen, z. B. bei Adipositas)
- Entstehung der Ultraschallbilder aus Reflexionen von Schallwellen, wenn diese Gewebe unterschiedlicher akustischer Impedanz durchlaufen



Abb. 2.4 Ultraschallsonden. Sonden für die transvaginale (links) und transabdominelle Untersuchung (Mitte, rechts). (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Techniken der pränatalen Diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

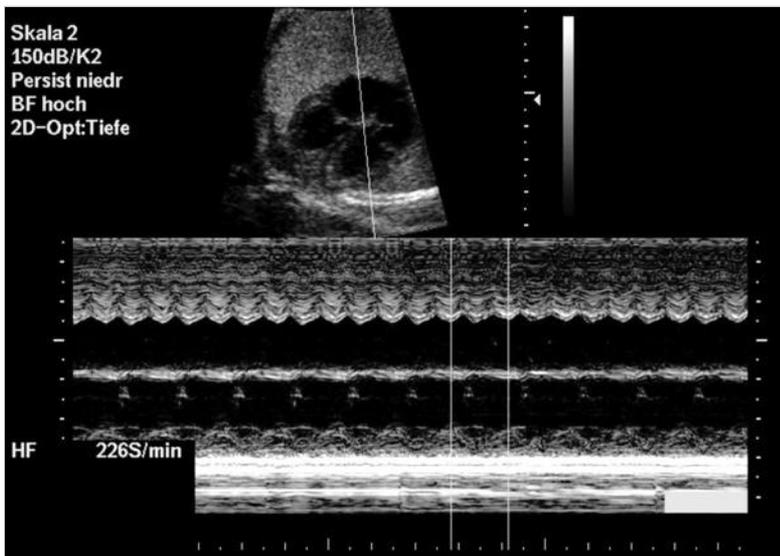


Abb. 2.5 M-Mode-Sonografie bei fetaler Tachyarrhythmie (Vorhofflattern). Simultane Aufzeichnung von Vorhof (fetale Herzfrequenz: 452 Schläge/min) und Kammer (fetale Herzfrequenz: 226 Schläge/min). (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Techniken der pränatalen Diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)



Abb. 2.6 3-D-Sonografie. 3-D-Oberflächendarstellung, 1. Trimenon. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Techniken der pränatalen Diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

- Abbildung auf dem Bildschirm als 2-D-Schnittbild, bei dem die einzelnen Echos als Punkte zusammengesetzt werden, deren Intensitäten Grauwerten entsprechen (Flüssigkeiten auf dem Ultraschallmonitor schwarz, knöcherne Strukturen hell, verschiedene Gewebe in unterschiedlichen Graustufen [B-Mode Verfahren])
- Anwendung des M-Mode-Verfahrens (Time Motion) vor allem in der fetalen Echokardiografie (Abbildung von Bewegungen der im M-Mode-Strahl liegenden Strukturen mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung ▶ Abb. 2.5)
- Doppler-Verfahren als Methode zur Bewegungsdetektion (Erfassung einer Frequenzverschiebung der reflektierten gegenüber den ausgesandten Echosignalen; verschiedene Techniken: z. B. Spektral- oder Farb-Doppler)
- Darstellung und Bearbeitung von Volumina mittels 3-D-Technologie (erleichtert insbesondere die räumliche Bildvorstellung); verschiedene Verfahren, die je nach Fragestellung und Gewebestruktur zum Einsatz kommen:
 - bei der multiplanaren Bilddarstellung simultane Abbildung aller 3 jeweils senkrecht aufeinanderstehenden Schnittebenen auf dem Monitor
 - 3-D-Bildrekonstruktion u. a. mithilfe der Oberflächendarstellung (▶ Abb. 2.6) und des Transparenzmodus
 - bei der 4-D-Technologie Verbindung der 3-D-Darstellung mit der Zeit (ermöglicht eine filmähnliche 3-D-Betrachtung des Feten [Real-Time-3-D])

2.9.8 Durchführung

- Als Untersuchungstechniken stehen die transvaginale und die transabdominelle Sonografie zur Verfügung.

Transvaginale Sonografie

- Lagerung der Patientin, ggf. vorher Entleerung der Harnblase
- Vorbereitung der Vaginalsonde mit einem Kondom
- Einführen des Schallkopfs in die Scheide
- Fragestellungen im 1. Trimenon:
 - intrauteriner Sitz und Vitalität des Embryos
 - Überprüfung des Gestationsalters anhand der Scheitel-Steiß-Länge
 - Mehrlingsdiagnostik mit Bestimmung der Chorionizität
 - Einstellen definierter Schnittebenen zur Durchführung der Biometrie gemäß Indikation mit entsprechender Dokumentation
 - gezielte frühe Fehlbildungsdiagnostik
- Fragestellungen im 2. bzw. 3. Trimenon:
 - Beurteilung der Zervixlänge
 - Beurteilung des Plazentasitzes (Ausschluss von Vasa praevia oder Placenta praevia)
 - Beurteilung tiefliegender, von abdominal ggf. nicht einsehbarer fetaler Strukturen (z. B. Hirn bei Schädel- lage oder Wirbelsäule und Urogenitalregion bei fetaler Beckenendlage)
- Bilddokumentation gemäß Fragestellung
- am Untersuchungsende Schallkopfesinfektion

Transabdominelle Sonografie

- Lagerung der Patientin ggf. in Linksseitenlage, um ein V.-cava-Syndrom zu vermeiden
- Wahl des Schallkopfs entsprechend den anatomischen Voraussetzungen und der Fragestellung
- Beurteilung der fetalen Anatomie in verschiedenen Transversal-, Longitudinal- und ggf. Koronarschnitten
- Wahl des Abbildungsmodus im Transversalschnitt so, dass die anatomisch linke Seite der Schwangeren rechts im Bild zur Darstellung kommt
- Screening im 2. Trimenon:
 - Bestimmung von Vitalität und Lage des Feten
 - Einschätzung der Fruchtwassermenge (Oligo- bzw. Polyhydramnie?)
 - Beurteilung von Lage und Struktur der Plazenta
 - bei Mehrlingsschwangerschaften Überprüfen der Chorionizität
 - Einstellen definierter Schnittebenen zur Durchführung der Biometrie gemäß Indikation mit entsprechender Dokumentation
- systematisches Vorgehen zur Beurteilung der fetalen Anatomie (Checkliste) mittels Einstellung verschiedener Schnittebenen unter Berücksichtigung der fetalen Lage

- bei wechselnden Kindslagen Adaptation der Schallkopfeinstellung, ggf. auch veränderte Reihenfolge des Untersuchungsgangs
- Bilddokumentation gemäß Fragestellung
- am Untersuchungsende Schallkopfesinfektion

2.9.9 Mögliche Komplikationen

- Trotz sorgfältiger Durchführung der Sonografie können ggf. einige Anomalien oder Erkrankungen vorgeburtlich nicht erkannt werden (Thematisierung im Rahmen der Aufklärung).

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Techniken der pränatalen Diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

2.9.10 Wichtige Internetadressen

- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.: <https://www.degum.de/index.html>
- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). <https://www.isuog.org/>

2.10 Nicht invasive pränatale Bestimmung der maternalen Serumbiochemie

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.10.1 Steckbrief

Die Bestimmung maternaler Serumparameter dient der individuellen Risikoabschätzung in Bezug auf Chromosomenanomalien, fetale Fehlbildungen oder Präeklampsie. Da es sich um einen Suchtest handelt, sind sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Resultate möglich.

2.10.2 Synonyme

- Serumbiochemie
- Serum-Screening

2.10.3 Keywords

- AFP
- PAPP-A
- β-hCG
- E3
- Inhibin A
- PIGF

2.10.4 Definition

- Analyse verschiedener biochemischer Parameter im maternalen Blut

2.10.5 Indikationen

- Screening auf Aneuploidien im 1. Trimenon (β -hCG, PAPP-A)
- Screening auf Präeklampsie im 1. Trimenon (PAPP-A, PIGF)
- Screening auf Aneuploidien im 2. Trimenon (β -hCG, AFP, E3, Inhibin A)
- Screening auf Neuralrohrdefekte (AFP)

2.10.6 Aufklärung und spezielle Risiken

- Vermittlung von verständlichen Informationen über Screening-Tests (Sensitivität, Unterschied zu diagnostischen Tests)
- Erläuterung möglicher falsch-positiver oder falsch-negativer Ergebnisse
- beim Aneuploidie-Screening Anwendung der Anforderungen des GenDG
- schriftliche Dokumentation der Aufklärung

2.10.7 Material

- Blutentnahme aus der Vene zur Gewinnung der Serumprobe
- Beachtung von Transport und Lagerung

2.10.8 Durchführung

- Verwendung von gestationsalterbezogenen Normalwerten (diese sind labor- und populationspezifisch)
- Angabe der Testergebnisse als Vielfaches des Medians (MoM)
- individuelle Risikoberechnung anhand von Kombinationsmodellen, z. B.:
 - Ersttrimester-Screening (Aneuploidie-Screening im 1. Trimenon; maternales Alter, Nackentransparenz, β -hCG und PAPP-A)
 - Präeklampsie-Screening im 1. Trimenon (maternale Anamnese, Blutdruck, uteriner Doppler-Ultraschall, PAPP-A, PIGF)

2.10.9 Mögliche Komplikationen

- Falsch-positive oder falsch-negative Testergebnisse

2.10.10 Wichtige Internetadressen

- FMF-Deutschland: <https://www.fmf-deutschland.info/de/>
- The Fetal Medicine Foundation: <https://fetalmedicine.org/>

2.11 Invasive Pränataldiagnostik

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.11.1 Steckbrief

Invasive Untersuchungen dienen der Entnahme verschiedener Gewebeproben, z. B. von Fruchtwasser, Chorionzotten oder Fetalblut. Es stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die entsprechend dem Schwangerschaftsalter und der Fragestellung gewählt werden. Invasive Untersuchungen werden insbesondere zur Chromosomenanalyse, zur Diagnostik monogener Erkrankungen oder Stoffwechseldefekte sowie zur Infektionsdiagnostik durchgeführt.

2.11.2 Synonyme

- Invasive Pränataldiagnostik
- invasive Untersuchungen
- diagnostische Punktion

2.11.3 Keywords

- Amniozentese
- Fruchtwasseruntersuchung
- Mutterkuchenpunktion
- CVS
- Plazentese
- Fetalblutentnahme
- Nabelschnurpunktion
- Chordozentese
- FBS

2.11.4 Definition

- Bei der Amniozentese wird durch die Punktion der Fruchthöhle Fruchtwasser gewonnen.
- Bei CVS wird das Chorion bzw. die Plazenta punktiert und es werden Chorionzotten gewonnen.
- Bei der Nabelschnurpunktion wird die fetale Nabelvene punktiert und es wird Fetalblut gewonnen.

2.11.5 Indikationen

- Die Indikationen zur invasiven Diagnostik sind in ► Tab. 2.12 zusammengefasst.

2.11.6 Kontraindikationen

- Bekannte maternale HIV-Infektion

2.11.7 Anästhesie

- Es ist keine maternale Anästhesie erforderlich.
- Bei sehr schmerzempfindlichen Patienten kann eine Lokalanästhesie erfolgen.

Tab. 2.12 Indikationen der invasiven Pränataldiagnostik.

Indikationen	Techniken
Chromosomenanalyse: <ul style="list-style-type: none"> • erhöhtes mütterliches Alter • auffälliger Ultraschallbefund • auffällige Serumbiochemie • auffälliger NIPT • balancierte Chromosomenstörung der Eltern • Kind oder Eltern mit Chromosomenstörung • psychische Indikation • Wunsch 	AC, CVS, FBS
Diagnostik monogener Erbkrankheiten (Molekulargenetik, Biochemie), z. B. Muskeldystrophie Duchenne	CVS, AC
Infektionsdiagnostik, z. B. Zytomegalie, Toxoplasmose, Parvovirus B19	AC, FBS
Stoffwechselerkrankungen (Carrier-Status der Eltern), z. B. Mukoviszidose, Phenylketonurie	CVS, AC
hämatologische Diagnostik, z. B. Hämoglobinwert bzw. Thrombozytenzahl	FBS
fetale Biochemie, z. B. Nieren-, Leberwerte	FBS

AC = Amniozentese, CVS = Chorionic Villus Sampling, FBS = Fetal Blood Sampling, NIPT = nicht invasiver Pränataltest

2.11.8 Aufklärung und spezielle Risiken

- Beachtung der Vorgaben des GenDG (Aufklärung, Einwilligung, Befundmitteilung)
- Beratung über Anlass, Ziel und Durchführung der Untersuchung, Grenzen der Diagnostik, Sicherheit des Untersuchungsergebnisses
- Hinweis auf ethisches und psychologisches Konfliktpotenzial
- Möglichkeit der Inanspruchnahme einer psychosozialen Beratung
- Risiken (frustrane Punktion, Kulturversagen, Hämatombildung, Fruchtwasserabgang, Abort)

2.11.9 Präinterventionelle Diagnostik

- **Obligat:** Rhesusstatus
- **bei Risikogruppen:** HIV-Status

2.11.10 Material

- **CVS:** sterile 18- bis 20-G-Nadel, Spritze mit Kulturmedium (20–30 ml)
- **Amniozentese:** sterile 20- bis 22-G-Nadel, Spritze (20 ml)
- **Chordozentese:** sterile 22-G-Nadel, Spritze (2–5 ml)

2.11.11 Durchführung

- Hautdesinfektion und steriles Vorgehen
- Durchführung unter kontinuierlicher Ultraschallsicht
- Einstich ca. 1 cm vom Schallkopf entfernt
- Nadelführung in Längsrichtung des Schallkopfs (ca. 45°-Winkel)

Vor Beginn des Eingriffs

- Schriftliche Aufklärung
- Indikation zur invasiven Diagnostik
- sonografische Kontrolle der Vitalität des Feten, von Biometrie, Plazentalokalisation und Fruchtwassermenge
- Festlegen der geeigneten Einstichstelle

Cave

Bei der Wahl der Einstichstelle auf maternale Darmschlingen achten!

Amniozentese

- Durchführung ab der 15. SSW
- auf fusioniertes Amnion achten (bei Chorion-Amnion-Separation späteren Zeitpunkt wählen)
- transabdominelle Punktion
- möglichst transamniotischer Zugang



Abb. 2.7 Amniozentese in der 16. SSW. Links im Bild der Abdomenquerschnitt des Fetus, rechts die Punktionsnadel. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Techniken der pränatalen Diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

- Punktion durch die mütterliche Bauchdecke und den Uterus in die Fruchthöhle (► Abb. 2.7)
- Entfernen des Mandrins, Aufsetzen der Spritze
- Aspiration von 10–15 ml Fruchtwasser unter Sog
- bei dichorialen Zwillingen Punktion beider Fruchthöhlen hintereinander durch 2 verschiedene Einstiche (genaue Probendokumentation)

Chorionzottenbiopsie

- Durchführung zwischen der 11. und 14. SSW
- transabdominelle Punktion (da transvaginale Punktion mit höherer Komplikationsrate behaftet)
- Punktion durch die mütterliche Bauchdecke und den Uterus bis in das Chorion
- Entfernen des Mandrins, Aufsetzen der mit Medium gefüllten Spritze
- Aufbau eines Soges
- Aspiration von 10–20 mg Chorionzotten durch Vor- und Zurückbewegen der Nadel
- bei dichorialen Zwillingen Punktion beider Plazenten hintereinander durch 2 verschiedene Einstiche (genaue Probendokumentation)

Chordozentese

- Durchführung ab der 18. SSW, je nach Sichtbedingungen, Plazentalokalisation und Untersuchererfahrung auch früher
- bei lebensfähigen Feten Durchführung in Sektiorbereitschaft
- transabdominelle Punktion

- Punktion durch die mütterliche Bauchdecke und den Uterus bis in die Nabelvene
- bevorzugte Punktionsstelle am placentaren Nabelschnuransatz (geringste Dislokationsgefahr)
- Entfernen des Mandrins, Aufsetzen der Spritze
- Gewinnung von 2–5 ml Fetalblut

2.11.12 Mögliche Komplikationen

- Maternal lokale Hämatombildung
- fetal Nadelstichverletzung (extrem selten)
- vorübergehender Fruchtwasserabgang (Leakage) in 0,5–2,0% der Fälle
- eingriffsbedingter Abort nach Amniozentese oder CVS in 0,1–0,5% der Fälle
- eingriffsbedingter Abort nach FBS in 1,0–1,5% der Fälle

Cave

Das Risiko eingriffsbedingter Komplikationen hängt bei der invasiven Pränataldiagnostik stark von der Indikation der Untersuchung, den maternalen Risikofaktoren und der Erfahrung des Durchführenden ab.

Merke

- Maternale Risikofaktoren mit erhöhtem Abortrisiko nach invasiver Diagnostik:
- maternaler BMI über 40 kg/m²
- Zigarettenkonsum von mehr als 10/Tag
- Anamnese von mehr als 3 Aborten
- manifeste vaginale Infektion
- vaginale Blutung zum Zeitpunkt des Eingriffs
- Blutung bzw. Hämatom vor invasiver Diagnostik

2.11.13 OP-Bericht

- Dokumentation der Ultraschalluntersuchung nach dem Eingriff
- Dokumentation des Eingriffs (Punktionsnadel, Zugangsweg, Zahl der Einstiche, gewonnenes Material)
- ggf. Dokumentation der Anti-D-Prophylaxe (inklusive Chargennummer)
- Eingriffsdokumentation im Mutterpass

2.11.14 Postoperatives Management

- Überprüfen der Vitalität des Feten
- Kontrolle von Fruchtwassermenge und Plazenta

Tab. 2.13 Prävalenz von angeborenen Fehlbildungen [3].

Fehlbildungen	Anteil in der EU-Bevölkerung (%)	Anteil unter allen Fehlbildungen (%)
Fehlbildungen insgesamt ¹⁾	2,50	100,00
Herzfehler	0,55	25,90
Extremitätenfehlbildungen	0,40	19,30
Innere Urogenitalfehlbildungen	0,25	12,60
Fehlbildungen des Binde- und Muskelgewebes	0,25	11,80
Fehlbildungen des Nervensystems	0,20	10,60
Gastrointestinale Fehlbildungen	0,20	9,10
Lippen-Kiefer- und/oder -Gaumen-Spalten	0,15	6,90
Äußere Genitalanomalien	0,15	6,40
Neuralrohrdefekte	0,10	5,20
Augenfehlbildungen	0,05	2,50
Ohranomalien	0,01	1,90
Chromosomenanomalien	0,30	13,00

¹⁾ Andere Studien geben die Gesamtprävalenz von Fehlbildungen mit 4–7% an.
EU = Europäische Union

2.11.15 Ergebnisse

- Konventionelle Zytogenetik (Langzeitkultur nach CVS oder Amniozentese), Dauer 10–12 Tage
- Karyotypisierung aus fetalen Lymphozyten (FBS), Dauer 2–3 Tage
- Direktpräparation nach CVS, Dauer 1–2 Tage
- FISH-Diagnostik, Dauer 1–2 Tage
- PCR, Dauer 1–2 Tage
- diagnostische Sicherheit über 99%

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Techniken der pränatalen Diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [2] Kähler C, Gembruch U, Heling KS et al. Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. Ultraschall Med 2013; 34: 435–440

2.11.16 Wichtige Internetadressen

- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.: <https://www.degum.de/index.html>

2.12 Sonografisch festzustellende fetale Fehlbildungen, Dysplasien und Fehlbildungssyndrome

Helga Rehder, Katharina Schoner

2.12.1 Einleitung

Etwa 3% aller Kinder werden mit groben Fehlbildungen geboren. Davon weist etwa 1/3 multiple Defekte auf. Bei 1,5% liegt ein monogenes Leiden vor und bei etwa 0,5% lässt sich eine Chromosomenanomalie nachweisen (► Tab. 2.13). Die primäre Fehlentwicklungsrate liegt jedoch weit höher, denn nicht alle Entwicklungsstörungen erlauben ein Überleben bis zur Geburt.

2.12.2 Klassifikation von Fehlbildungen

Folgende Klassifikationen sind möglich:

- **Klassifikation der Fehlbildungen nach dem übergeordneten Fehlbildungstyp:**
 - Defektfehlbildungen (z. B. Oligodaktylie),
 - Überschussfehlbildungen (z. B. Polydaktylie),
 - Hemmungsfehlbildungen (z. B. Syndaktylie, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten als Hemmung der Separation bzw. Fusion von Strukturen),
 - Doppelfehlbildungen (z. B. Diprosopus).

- **Klassifikation der Fehlbildungen nach dem Zeitpunkt ihrer Entstehung:**
 - Gametopathie (Schädigung des Erbguts in der Gamete),
 - Blastopathie (Schädigung in der Blastogenese [1.–15. Entwicklungstag]),
 - Embryopathie (Schädigung in der Embryo- und Organogenese [16. Entwicklungstag bis Ende der 8. Entwicklungswoche = 10. SSW]),
 - Fetopathie (Schädigung während der Fetalperiode bis zur Geburt).
- **Klassifikation der Fehlbildungen nach ätiologischen und pathogenetischen Aspekten.**

Diese letztgenannte Einteilung hat heute allgemeine Gültigkeit [11], [20]. Sie berücksichtigt folgende Unterscheidungen:

- **Unterscheidung zwischen primären und sekundären Entwicklungsstörungen:**
 - *primäre Entwicklungsstörungen*: genetisch determiniert, inhärent als Folge eines falschen genetischen Entwicklungsprogramms,
 - *sekundäre Entwicklungsstörungen*: Disruption einer genetisch normal programmierten Entwicklung, z. B. durch eine exogene teratogene Schädigung während der Schwangerschaft.
- **Unterscheidung zwischen Fehlbildungen und Dysplasien:**
 - *Fehlbildungen*: genetisch oder disruptiv bedingte Störungen der Embryo- oder Organogenese mit Schädigung des Organblastems und resultierender Defekt-, Überschuss- oder Hemmungsfehlbildung,
 - *Dysplasien*: genetisch oder disruptiv bedingte Störungen der Histogenese mit Beeinträchtigung von Zellwachstum und feingeweblicher Differenzierung.
- **Unterscheidung zwischen isolierten, komplexen und multiplen Fehlbildungen:**
 - *isolierte Fehlbildungen*: Einzelfehlbildung ohne Begleitaneomalien,
 - *komplexe Fehlbildungen*: mehrere Fehlbildungen in einem Organ (z. B. Herz),
 - *multiple Fehlbildungen*: in folgenden Formen:
 - Syndrom: multiple, kausalgenetisch verwandte Fehlbildungen in unterschiedlichen Organen,
 - Assoziation: überzufällig häufig assoziierte, pathogenetisch nicht verwandte Fehlbildungen,
 - Entwicklungsfelddefekt: räumlich assoziierte Fehlbildungen infolge einer Störung gemeinsamer Induktionsprozesse,
 - Sequenz: konsekutive Entwicklungsstörung im Gefolge einer vorbestehenden Fehlbildung,
 - Deformation: räumlich mechanische Entwicklungsstörung.

2.12.3 Ursachen von Fehlbildungen

Primäre Entwicklungsstörungen

Tritt in einer Familie die gleiche Fehlbildung mehrfach auf, ist von einem ursächlichen Gendefekt auszugehen, der als Mutation in der Gamete (Keimbahnmutation) den Entwicklungsablauf falsch programmiert. Die Entwicklungsstörung wäre demnach inhärent und primär und häufig mit einem erhöhten Wiederholungsrisiko in nachfolgenden Schwangerschaften verbunden. Primäre Entwicklungsstörungen beruhen entweder auf Chromosomenanomalien, epigenetischen Effekten oder Genmutationen:

- **Chromosomenanomalien:** Verschiedene Formen:
 - *Numerische Aberrationen*: Diese gehen mit einer Vervielfachung des haploiden Chromosomensatzes (Polyploidie) oder einer Vervielfachung oder einem Verlust einzelner Chromosomen (Aneuploidie) einher.
 - *Strukturelle Aberrationen*: Diese sind durch chromosomale Umbauten bedingt.
 - *Mikrodeletionen bzw. -duplikationen*: Sie betreffen kleinste chromosomale Regionen und sind nur über molekular-(zyto-)genetische Techniken (MLPA, FISH, [Array-]CGH, NGS, optical Mapping) erfassbar.
- **Epigenetische Effekte:**
 - *Imprinting-Störungen* (z. B. uniparentale Disomien): Diese verändern in Abhängigkeit von der maternalen oder paternalen Herkunft des uniparentalen Chromosomenpaares die Aktivität dort lokalisierter geprägter (imprinteter) Gene.
- **Genmutationen:** Diese basieren auf einem Basenaustausch oder dem Verlust oder Zugewinn von Basen innerhalb eines Gens und verändern damit die kodierenden Eigenschaften der Triplets hinsichtlich der Bildung einer Aminosäure im entsprechenden Protein. Sie können zu isolierten oder syndromalen Entwicklungsstörungen führen. Verschiedene Formen:
 - *Missense-Mutation*: Austausch einer einzelnen Base innerhalb eines Triplets,
 - *Nonsense-Mutation*: Missense-Mutation mit resultierendem Stoppkodon und dementsprechendem Kettenabbruch,
 - *Frameshift-Mutation*: bei Deletion oder Substitution von mehr oder weniger als 3 Basenpaaren Verschiebung der Triplet-Abfolge und damit des Leserasters,
 - *Expansionsmutation*: Amplifikation einer Vielzahl von „gleichen“ Triplet-Repeats,
 - *Spleißmutation*: in Schnittstellen, die über die Zerstörung von Signalsequenzen in Intron-Bereichen eines Gens das Herausschneiden von nicht kodierenden Introns oder kodierenden Exons und damit das Überspringen eines Exons bewirken.

Merke

Multifaktorielle Fehlbildungen beruhen auf einem Zusammenwirken von disponierenden (polygenen) und Umweltfaktoren als Ursache z. B. der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und isolierter Neuralrohrdefekte.

Mutationen im extranukleären mitochondrialen Genom können postnatal zu Optikusneuropathie, schweren Epilepsien, Enzephalomyo- und Kardiomyopathien und Ophthalmoplegien führen. Sie spielen aber bei den fetalen Fehlbildungen keine ursächliche Rolle und wurden auch bei der fetalen (dilatativen) Kardiomyopathie bisher nicht beobachtet.

Sekundäre Entwicklungsstörungen

Tritt eine Fehlbildung ohne familiäre Belastung oder erkennbare genetische Komponente auf und ist es während der Schwangerschaft zu einem Ereignis gekommen, das den primär normalen Entwicklungsgang gestört hat, also disruptiv gewirkt hat, so ist von einer sekundären Entwicklungsstörung auszugehen. Diese sollte sich nach Eliminierung des teratogenen Agens in nachfolgenden Schwangerschaften nicht wiederholen. Es ist eine Reihe von teratogenen, d. h. in der fetalen Entwicklung disruptiven, Faktoren oder Substanzen bekannt. Darunter finden sich Genussmittel, Medikamente, Strahlen, Umweltgifte oder auch Krankheitserreger wie z. B. Röteln- und Zytomegalieviren. Bei einer intrauterinen Exposition gegenüber Varizella-zoster- und Mumpsviren vor der 14. SSW sind gelegentlich Fehlbildungen beobachtet worden (► Abb. 2.8b) [6]. Auch mütterliche Erkrankungen können mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko assoziiert sein. Dieses ist beim mütterlichen insulinpflichtigen Diabetes um das 2- bis 9-fache gegenüber nicht diabetischen Frauen erhöht und bezieht sich vor allem auf Herzfehlbildungen und kraniale Neuralrohrdefekte (► Abb. 2.8d) [16]. Im Einzelfall ist es jedoch fast unmöglich, bei einer sporadisch auftretenden Fehlbildung retrospektiv eine verantwortliche Noxe zu eruieren. Deren Wirkung hängt nämlich nicht nur von Dosis und Dauer, sondern auch vom Zeitpunkt der Exposition und vom Zeitpunkt der Plazenta-tägigkeit ab. Eine Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung ist auch dann möglich, wenn nicht der Fetus selbst, sondern die Plazenta das Zielorgan einer Schädigung darstellt und dadurch eine funktionelle Beeinträchtigung erfährt [13].

Die Schlussfolgerung auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Fehlbildung und teratogener Noxe gelingt nur, wenn Fehlbildungen epidemisch auftreten und man nach einer gemeinsamen Ursache suchen kann oder wenn im Einzelfall die mütterliche Exposition klar ersichtlich und das Teratogenitätsrisiko hoch ist [15]. Diese Umstände führten zur Aufdeckung z. B. bei folgenden Fehlbildungen:

- **Thalidomid-Embryopathie:** Diese ging nach mütterlicher Einnahme des Beruhigungs- und Schlafmittels Contergan während der Schwangerschaft mit Fehlbildungen, vorwiegend mit Extremitätendefekten, einher (► Abb. 2.8a).
- **Trimethadion- und Hydantoin-Embryopathie:** Bei dieser kam es nach Gabe von Antiepileptika zu einem Dysmorphiesyndrom mit Finger- und Zehennagelhypoplasien sowie mit Entwicklungsretardierung.
- **Warfarin-Embryopathie:** Bei diesem Krankheitsbild wurden nach Gabe gerinnungshemmender Dikumarine zur Verhütung von mütterlichen Venenthrombosen während der Schwangerschaft eine fetale Chondrodysplasia punctata und Kleinwuchs infolge von degenerativen Verkalkungen im Epiphysenknorpel beobachtet.
- **Alkohol-Embryopathie:** Diese verursacht in Abhängigkeit von der Phase der mütterlichen Alkoholkrankheit Herzfehler und Entwicklungsretardierung (► Abb. 2.8c).
- **Minimata-Krankheit:** Diese ist nach Ernährung mit Methylquecksilber-verseuchten Fischen aus Industrieabwässern oder mit verunreinigtem Getreide durch schwere Gehirnschäden beim Feten charakterisiert.
- **Zervix- und Vaginalanomalien:** Zu diesen Anomalien und zu einem erhöhten Risiko für zervikovaginale Adenokarzinome kam es nach vermeintlich schwangerschaftserhaltenden Diäthylstilböstrolgaben [1].
- **Teratogene Auswirkungen radioaktiver Strahlen:** in Hiroshima und Tschernobyl.
- **Mycophenolat-Mofetil-Embryopathie:** Diese trat ein nach mütterlicher Einnahme des als „Cellcept“ bekannten Immunosuppressivums. Die fetale Exposition erhöht das Risiko vorwiegend für Gesichtsspalten und Ohranomalien auf ca. 20% (► Abb. 2.8e) [17].
- **Teratogene Auswirkungen von Isotretinoin (Vitamin A):** in Zusammenhang mit einer Aknebehandlung.
- **Erhöhtes Risiko für eine Herzfehlbildung:** nach mütterlicher Einnahme von Lithium während der Schwangerschaft wegen bipolarer Affektstörungen.



Abb. 2.8 Sekundäre teratogene Fehlbildungen.

- a** Tetrachokomie bei *Thalidomid-Embryopathie*.
- b** Skelettierung und Wachstumsstillstand des linken Arms bei *Varizellen-Embryopathie*.
- c** Hypertelorismus, Telekanthus, antimongoloide Lidachsen, Blepharophimose, Ptosis, kurze Nase, langes glattes Philtrum, schmales Lippenrot und vertiefte Handfurchen bei *Alkohol-Embryopathie*. (Quelle: freundlicherweise zur Verfügung gestellt von OÄ Dr. Elisabeth Latta †, Marburg)
- d** Okzipitale Enzephalozele bei mütterlichem *Prägestationsdiabetes* (15. SSW).
- e** Schräge und quere Gesichtsspalten, Ober- und Unterlidkolobome bei *Mycophenolat-Mofetil-Embryopathie* (17. SSW).
- f** Amniogene schräge Gesichtsspalten, frontonasale gedeckte Enzephalozele bei *früher Amnionruptursequenz* (24. SSW).

Praxistipp

Insgesamt empfiehlt es sich, bei einer erkennbaren mütterlichen Exposition gegenüber einem teratogenen Schadstoff während der Schwangerschaft die entsprechenden Auskunftsstellen zu kontaktieren, um gezielte pränataldiagnostische Maßnahmen zu ergreifen. Beispiele:

- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Tel.: + 49 30 450 525 700, FAX: + 49 30 450 7 525 920; Internet: <https://www.embryotox.de>, E-Mail: embryotox@charite.de
- Reprotox, Beratungsstelle für Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit, Universitätsklinikum Ulm, Tel.: + 49 731 500-58 655, FAX: + 49 731 500-58 656; Internet: <http://www.reprotox.de>, E-Mail: paulus@reprotox.de
- Beratungsstelle für alkoholgeschädigte Kinder und Jugendliche (FASD), Ev. Verein Sonnenhof e. V., Neuendorfer Straße 60, 13585 Berlin (Spandau), Tel.: + 49 30 – 335 80 31, FAX: + 49 30 – 337 98 15, Internet: <https://www.ev-sonnenhof.de>, E-Mail: sonnenhof-ev@t-online.de
- EUROCAT Special Report: A Review of Environmental Risk Factors for Congenital Anomalies. Internet: <http://www.eurocat-network.eu>

Amniogene Fehlbildungen entsprechen Disruptionen. Sie werden als zirkuläre Konstriktion, zum Teil mit Syndaktylien oder intrauterinen Amputationen von Fingern, Zehen und Extremitäten, als Nabelschnurkonstriktionen, als Verwachsungen eines Schädeldefekts mit der Amnionmembran oder auch als amniogene Gesichtspalten beobachtet. Dazu kommt es, wenn Amnionstränge sich früh in noch offenen Spalten verfangen, deren Verschluss verhindern und präexistente Strukturen mechanisch schädigen (► Abb. 2.8f). Ausmaß und Schwere amniogener Fehlbildungen werden vom Zeitpunkt der Amnionstrangbildung bestimmt. Eine frühe fehlerhafte Entwicklung der Amnionmembran, z.B. durch mangelnde Anheftung an die Chorionmembran, oder auch eine spätere Amnionruptur werden als Ursachen diskutiert. Amniogene Fehlbildungen sind häufig von fetalen Deformierungen, besonders der Füße und der Wirbelsäule, infolge der verminderten fetalen Aktivität begleitet.

2.12.4 Wiederholungsrisiko von Fehlbildungen

- Die meisten Assoziationen wie z. B. die VACTERL-Assoziation und die nicht ererbten strukturellen Chromosomenanomalien treten sporadisch auf.
- Für unbalancierte, von einem balancierten Elternteil ererbte Chromosomentranslokationen oder -inversionen wird ein auf Erfahrungswerten beruhendes empirisches Wiederholungsrisiko angegeben. Seine Höhe hängt auch vom Geschlecht des vererbenden Elternteils ab. Ist z. B. der Vater Träger einer balancierten Robertson-Translokation $rob(14;21)$, so beträgt das Risiko für ein Kind mit Trisomie 21 4%. Trägt jedoch die Mutter die $rob(14;21)$, liegt das Risiko bei 10%. Die Diskrepanz zum rechnerischen Risiko von 33% erklärt sich durch eine erhöhte frühe Letalität.
- Numerische Chromosomenanomalien als Folge von Fehlverteilungen werden wesentlich durch das mütterliche Alter bestimmt. Triploidien haben bei Diandrie wie auch bei Digynie ein vom mütterlichen Alter unabhängiges Wiederholungsrisiko von 1,0–1,5%.
- Monogene Entwicklungsstörungen folgen dagegen einem rezessiven oder dominanten Mendel-Erbgang mit zum Teil hohem Wiederholungsrisiko für Geschwister (► Tab. 2.14).
- Bei multifaktoriellen Fehlbildungen mit genetisch disponierender Komponente kann das Wiederholungsrisiko nur empirisch über Erfahrungswerte bestimmt werden.
- Sekundäre disruptive Fehlbildungen bergen kein erhöhtes Risiko, solange die teratogene Noxe umgangen wird. Darunter fallen auch die sporadisch auftretenden amniogenen Fehlbildungen.

2.12.5 Chromosomal bedingte Fehlgewebungen und Fehlbildungssyndrome

Unter Frühaborten finden sich Chromosomenanomalien mit einer Rate von bis zu 70% [4]. Darunter sind die Polyploidien mit einer Rate von ca. 15% vertreten. Unter den Spätaborten oder Lebendgeborenen sind sie jedoch eher selten. Formen:

- **Triploidie:** Als Triploidie mit einem 69,XXX- (-XXY- oder -XYY-)Karyotyp kann der überzählige haploide Chromosomensatz mütterlicher oder väterlicher Herkunft sein. Über epigenetische Faktoren (Genomic oder Parental Imprinting) beeinflusst dies die Manifestation der Entwicklungsstörung. So hat die paternale Triploidie multiple fetale Fehlbildungen, vorwiegend des Zentralnervensystems, und eine Plazentahyperplasie auf dem Boden einer partiellen Blasenmole zur Folge. Im Gegensatz dazu stehen bei der maternalen Triploidie fetale Fehlbildungen weniger im Vordergrund. Bei ihnen führt die Triploidie zu einer unspezifischen Plazentahypoplasie und dementsprechend zur fetalen Dystro-

Tab. 2.14 Monogene Entwicklungsstörungen und ihr Wiederholungsrisiko [9], [12], [14].

Erbgang	De Novo oder ererbt	Beispiele	Wiederholungsrisiko in nachfolgenden Schwangerschaften
autosomal-rezessiv	beide Eltern Mutationsträger	polyzystische Nieren, ARPKD	25%
autosomal-dominant	bei Neumutation	thanatophore Dysplasie	nicht erhöht
autosomal-dominant	ein Elternteil betroffen	Achondroplasie	50%
autosomal-dominant	beide Eltern betroffen	Achondroplasie	75% (davon 1/3 letal)
X-chromosomal-rezessiv	Mutter Mutationsträgerin	rezessive Chondrodysplasia punctata	50% für Söhne
X-chromosomal-rezessiv	Vater betroffen	Rot-Grün-Blindheit	100% der Töchter Mutations-trägerinnen
X-chromosomal-dominant	Neumutation	dominante Chondrodysplasia punctata	nicht erhöht
X-chromosomal-dominant	Mutter betroffen	Melnick-Needles-Syndrom	50% für Töchter 50% der Söhne sterben pränatal (erhöhte Abortrate)
X-chromosomal-dominant	Vater betroffen	X-chromosomaler Kleinwuchs, SHOX-Defizienz	0% für Söhne 100% für Töchter

ARPKD = autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung, SHOX = idiopathischer familiärer Kleinwuchs

phie und wird daher häufig übersehen. Ein gemeinsames Merkmal der Triploidie mütterlicher und väterlicher Herkunft ist die Syndaktylie des III. und IV. Fingers.

- **Diploidie:** Auch die Diploidie kann epigenetischen Veränderungen unterliegen, wenn beide haploiden Chromosomensätze vom gleichen Elternteil stammen (komplette uniparentale Disomie). Im Rahmen eines väterlichen Imprinting führt dies zur kompletten Blasenmole ohne Entwicklung eines Embryos. Eine sog. paternale uniparentale Disomie im Mosaik geht dagegen mit einem Beckwith-Wiedemann-Phänotyp einher. Das ist bedingt durch die paternale uniparentale Disomie auch der für das Beckwith-Wiedemann-Syndrom verantwortlichen imprinteten Genregion in 11p15.5 (► Abb. 2.9b). Das Ergebnis eines mütterlichen Imprinting aller 46 Chromosomen ist dagegen ein Teratom, z. B. des Ovars.
- **Aneuploidie:** Die Aneuploidien umfassen fast ausschließlich Trisomien [7]. Die Rate der Trisomien unter den Frühaborten mit Chromosomenanomalien beträgt ca. 60%. Davon kann jedes Chromosom betroffen sein. Aber es sind nur die Trisomien 8, 9, 13, 18, 21 und 22 mit einem Überleben bis zur Geburt oder über die Geburt hinaus vereinbar. Der 45,X-Chromosomenstatus stellt mit einer Rate von 20% unter Frühaborten die einzige, in nur 2–10% der Fälle überlebensfähige Monosomieform dar. Die einzelnen Aneuploidien gehen mit einem charakteristischen Dysmorphie- und Fehlbil-

dungsmuster einher, das für den syndromalen, schon im Fetus identifizierbaren Phänotyp verantwortlich ist. Es ermöglicht vielfach eine Diagnostik im pränatalen Ultraschall – auch in Unkenntnis des Chromosomenbefunds.

Anders verhält es sich mit den strukturellen sog. Chromosomenmutationen. Eine Vielzahl möglicher chromosomaler Strukturaberrationen verursacht unbalanciert bei Verlust oder Zugewinn von Chromosomenmaterial mehr oder weniger schwere körperliche und geistige Behinderungen. Es darf nur nicht übersehen werden, dass auch scheinbar balancierte Chromosomenumbauten, wenn sie de Novo entstanden sind und nicht von einem gesunden Elternteil übertragen wurden, über genetische Veränderungen in den Bruchpunkten oder über ein genomisches Imprinting Entwicklungsstörungen hervorrufen können. Dies gilt insbesondere dann, wenn sie Chromosomen betreffen, die einem Imprinting unterliegen [5]. In diesem Zusammenhang sind besonders das Chromosom 15 (Prader-Willi-Syndrom bei maternaler uniparentaler Disomie und Angelman-Syndrom bei paternaler uniparentaler Disomie in 15q11–13) und das Chromosom 11 (Beckwith-Wiedemann-Syndrom bei paternaler uniparentaler Disomie in 11p15.5) zu nennen. Diese Krankheitsbilder können als uniparentale Monosomien über eine Mikrodeletion mit Verlust eines imprinteten elterlichen Genabschnitts, über eine uniparentale Disomie oder als Folge einer Mutation im chromosomalen Imprinting Center



Abb. 2.9 Syndromaler Hydrops fetalis.

- a** „Collodion baby“ bei *Morbus Gaucher Typ II* (*GBA*-Mutation, AR). Hydrops infolge Anämie und massiver Leber- und Milzvergrößerung durch lysosomale Akkumulation von Glukozerebrosiden in Skelett und retikulohistiozytärem System. Inlay: Speicherzellen mit „Seidenpapierzytoplasma“ (PASx63; 32 + 3 SSW).
- b** *Beckwith-Wiedemann-Syndrom-Phänotyp* bei Mosaik-UPD (paternale uniparentale Disomie aller Chromosomen unter Ein-schluss auch der BWS-Region in 11p15.5, epigenetisch). Makrosomie, Hydrops sowie erhöhtes Tumorrisiko. Inlay: Makrozytäre Zellen der Nebenniere (HEx40; 25. SSW).
- c** Nackenblasenfetus bei *Noonan-Syndrom* (*PTPN11*-Mutation, AD). Hydrops und Nackenhygrom infolge Lymphgefäß-fehlbildung (DD: Turner-S.) (18 + 0 SSW).
- d** *Smith-Lemli-Opitz-Syndrom* (*DHCR7*-Mutation, AR). Charakteristische Facies, postaxiale Polydaktylie, Syndaktylie der 2. und 3. Zehen und Hypospadie sowie Hydrops bei bilateraler Nierenagenese (18. SSW) [18].

entstehen. So bedingen beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom 2 aktive paternale Kopien z. B. des IGF2 – statt einer aktiven väterlichen und einer inaktiven mütterlichen Genkopie – ein verstärktes Zellwachstum und die damit verbundene Makrosomie mit erhöhtem Tumorrisiko, besonders für einen Wilms-Tumor.

Eine Vielzahl chromosomaler Mikrodeletionen und -duplikationen verursacht Fehlbildungssyndrome [22]. Die häufigste Mikrodeletion betrifft die Region 22q11.2, die ein DiGeorge-Syndrom (CATCH22) oder ein velokardiofaziales Fehlbildungssyndrom hervorruft und routinemäßig bei Auffälligkeiten im pränatalen Herzultraschall analysiert werden sollte.

2.12.6 Monogene Fehlbildungen und Fehlbildungssyndrome

Merke

Fehlbildungen beruhen auf Störungen der Organogenese. Sie sind in ihrer Entstehung auf den Zeitraum zwischen dem 18. Entwicklungstag, dem Beginn der Formierung des Neuralrohrs und dem Ende der 8. Entwicklungswoche (10. SSW) begrenzt.

Wird eine Fehlbildung im pränatalen Ultraschall diagnostiziert, so stellen sich folgende Fragen:

- Ist dabei von einer primären genetischen Ursache auszugehen oder ist die Fehlbildung sekundär in Zusammenhang z. B. mit mütterlichen Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen während der Schwangerschaft entstanden?
- Handelt es sich um eine isolierte Fehlbildung oder lassen sich musterhafte Begleitfehlbildungen oder fetale Dysmorphien nachweisen, die auf eine genetische Systemerkrankung oder ein genetisches Syndrom hinweisen?
- Sind zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer vermuteten Systemerkrankung oder eines Syndroms Gene bekannt, die eine gezielte Diagnostik prä- oder postnatal erlauben?
- Ist bei unklarer Syndromzuordnung und nach Ausschluss von Chromosomenanomalien und Mikrodeletionen/-duplikationen ein whole exome sequencing (WES = Mutationsdetektionsrate bei Feten mit multiplen Fehlbildungen bis zu 56%) gerechtfertigt? [21]

Inzwischen sind mehr als 7 616 monogene Krankheitsbilder bekannt, davon mehr als 6 089 mit bekanntem Gendefekt [10]. Solange ein monogenes Leiden ein einheitliches morphologisches Erscheinungsbild zeigt, z. B. im Rahmen einer Systemerkrankung, erscheint der Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung begreiflich. Bei der Speicherkrankheit Morbus Gaucher z. B. vermindert eine Mutation im *GBA*-Gen über einen Mangel an dem Enzym GBA den Abbau von zellulären Membranbestandteilen und dysfunktionalen Zellorganellen. Dies führt zu deren Ablagerung in Lysosomen von Makrophagen und Monozyten und damit zur Speicherzellbildung besonders in Leber, Milz, Knochenmark und Gehirn. Das wiederum hat Organvergrößerungen, Blutmangel, Einblutungen und Hydrops fetalis zur Folge und kann beim schweren Typ 2 das Bild eines sog. Collodion-baby hervorrufen (► Abb. 2.9a). Das Gleiche gilt für viele Skelettdysplasien. So führen bei der Achondroplasie und thanatophoren Dysplasie Mutationen im Gen für den *FGFR3* in epiphysären Chondrozyten zu einer *FGF3*-Liganden-unabhängigen Dimerisierung und damit Stimulierung der Rezeptoren.

Sie setzen über eine verstärkte Aktivierung von Negativregulatoren (STAT1 und P21) eine Hemmung des enchondralen Wachstums von Röhrenknochen und Wirbeln und bei der thanatophoren Dysplasie auch der Rippen in Gang (► Abb. 2.10a).

Die Mutation eines einzelnen Gens kann aber auch pleomorph wirken, d. h. eine Vielzahl unterschiedlicher Veränderungen in verschiedenen Organsystemen verursachen. Dies lässt sich am Beispiel des Smith-Lemli-Opitz-Syndroms aufzeigen (► Abb. 2.9d) [18]. Es beruht auf einer mangelnden Aktivität der 7-Dehydrocholesterol-Reduktase, die die Biosynthese des Cholesterins katalysiert. Cholesterin ist die Vorläufersubstanz der Steroidhormone einschließlich der Androgene, zu denen auch das für das männliche äußere Genitale verantwortliche Dihydrotestosteron gehört. Cholesterin beeinflusst aber auch die Aktivität von Sonic Hedgehog, einem Morphogen zur Regulierung der Musterbildung z. B. bei der Zahl der Finger- und Zehenstrahlen, bei der Herzentwicklung oder bei der Teilung des Großhirns in 2 Hemisphären. So kann ein Mangel an Cholesterin sowohl eine Hypospadie wie auch eine Polydaktylie, eine Syndaktylie der Zehen II und III, einen Herzfehler oder – wenn auch selten – eine Holoprosenzephalie erklären. Das sind alles Merkmale des Smith-Lemli-Opitz-Syndroms [18].

Viele syndromale Fehlbildungsmuster auf dem Boden einer pleomorph wirkenden Genmutation und viele monogene Einzelfehlbildungen sind heterogen, d. h., sie können auf Mutationen in unterschiedlichen Genen beruhen. So sind inzwischen 13 Gene bekannt, die über Mutationen ein Meckel-Syndrom (MKS 1–13) verursachen, oder 13 Gene, die für ein Noonan-Syndrom verantwortlich sind (NS 1–13). Im Rahmen einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation kann dabei die Schwere der Syndrommanifestation vom betroffenen Gen abhängen. So zeigen nur 9 der 13 MKS-Typen die klassische Merkmalstrias von okzipitaler Enzephalozele, postaxialer Polydaktylie und vergrößerten Zystennieren. Bei MKS 9 und MKS 13 fehlt die Polydaktylie und bei MKS 7 und MKS 12 fehlen Polydaktylie und Enzephalozele im Merkmalspektrum. Bei der MKS 1 und der MKS 12 sind in Einzelfällen statt der Zystennieren eine Nierenagenesie und bei der MKS 1–2, der MKS 4–6 und der MKS 10 statt der Enzephalozele eine Anezenzephalie in Einzelfällen beschrieben. Ein Nackenhygrom beim Noonan-Syndrom, das u. a. durch einen Herzfehler (z. B. valvuläre Pulmonalstenose), eine Trichterbrust und Lymphödeme charakterisiert ist, wurde bisher vorrangig beim NS 1, NS 2 und NS 12, zwischenzeitlich auch bei anderen Subtypen, z. B. NS 5 beobachtet (► Abb. 2.9c). Aber auch Erbgang und Wiederholungsrisiko können vom betroffenen Gen abhängen, wie – beim im Übrigen autosomal-dominanten Noonan-Syndrom – der autosomal-rezessive Erbgang beim NS 2 zeigt [10].

Die Merkmalsvariabilität kann aber auch von Typ oder Lokalisation einer Mutation innerhalb eines Gens abhängen. Diese kann sich nicht nur auf die Schwere der Syn-

drommanifestation, sondern auch – im Rahmen einer Pleiotropie – auf das syndromspezifische Merkmalsmuster auswirken. So resultiert eine Haploinsuffizienz des *GLI3*-Gens in einem Greig-Zephalopolysyndaktylie-Syndrom. Hingegen rufen trunkierende Mutationen mit Lokalisation im mittleren Drittel des *GLI3*-Gens ein ebenfalls mit Polydaktylie assoziiertes Pallister-Hall-Syndrom und trunkierende Mutationen in einem terminalen Genabschnitt isolierte prä- oder postaxiale Polydaktylien hervor [2].

2.12.7 Monogene Dysplasien

Dysplasien beruhen auf Störungen der Histogenese gegen Ende oder nach Abschluss der Organogenese. Sie betreffen das Wachstum bzw. die Wachstumskontrolle und die feingewebliche Differenzierung eines Organs oder Organsystems. Zu den für die pränatale Ultraschalldiagnostik relevanten Dysplasien gehören vorrangig die Zystennieren und die Skelettdysplasien sowie im weitesten Sinne auch die CCAML = congenital cystic adenomatoid malformation of the lungs. Letztere stellt eine hamartomatöse fokale Variante der Dysplasie mit bisher ungeklärter Ursache dar.

Bei den Zystennieren sind die isolierten ARPKD bzw. ADPKD von den häufig syndromalen multizystisch-dysplastischen und obstruktiven Zystennieren abzugrenzen. Die ARPKD beruht auf einer *PKHD1*-Mutation und morphologisch auf einer unkontrollierten Proliferation der Sammelrohre. Dies führt zu deren Schlingelung und Dilatation und damit zu enormer Nierenvergrößerung mit radiär verlaufenden (kortiko-)medullären Zysten. Sie wird begleitet von Proliferationen und Zystenbildung auch der intrahepatischen Gallengänge. Während die ARPKD angeboren ist, manifestiert sich die ADPKD bei *PKD1*- bzw. *PKD2*-Mutation erst im Erwachsenenalter. Aber es gibt Einzelfälle von kongenitaler ADPKD. Dabei betrifft die Zystenbildung in den ebenfalls massiv vergrößerten Nieren vorrangig die Bowman-Kapselräume in der Nierenrinde. Zu den häufigsten Syndromen mit angeborener multizystischer Dysplasie gehören u. a. das Meckel- und das Bardet-Biedl-Syndrom sowie viele chromosomale Krankheitsbilder.

Skelettdysplasien sind Systemerkrankungen. Sie beruhen auf einer zumeist genetischen Störung von Knorpelzellproliferation, Ossifikation oder Mineralisation. Mikromelien, Kampomelien, Platypondylie, Kurzrippen, Hypoplasie von Schulter- und Beckenknochen, Hyperostose oder Osteopenie sind die Folge [19]. Skelettdysplasien können isoliert oder syndromal mit Begleit anomalies auftreten, z. B. mit Polydaktylien, Herz- oder Nierenanomalien bei einigen der 20 Typen der Kurzrippen-Thoraxdysplasie mit oder ohne Polydaktylie (engl.: Short-rib thoracic dysplasia (SRTD) with or without polydaktyly) (► Abb. 2.10d). Eine neue Klassifikation der Skelettdysplasien in 40 Gruppen richtet sich nicht mehr allein nach

dem Phänotyp, sondern berücksichtigt vorrangig genetische und pathogenetische Gemeinsamkeiten [8].

Unter den mehr als 460 unterschiedlichen Skelettdysplasien, von denen mehr als 430 inzwischen molekular-genetisch zugeordnet werden konnten, ist die häufigste Form die Osteogenesis imperfecta. Diese beruht nur in ihrer autosomal-dominanten Form auf einer Mutation im *COL1A1*- oder *COL1A2*-Gen und geht mit verminderter Kollagen- und Osteoidbildung einher. Als letaler Typ II zeigen betroffene Feten bereits intrauterin Knochenverformungen aufgrund multipler Frakturen und eine fehlende Schädelossifikation. Eine erhöhte Zerreißbarkeit der Gewebe kann bei Geburt zur Schädelperforation führen (► Abb. 2.10e). Ebenfalls häufig sind die autosomal-dominante thanatophore Dysplasie, die Achondroplasie und die Hypochondroplasie. Sie entsprechen unterschiedlichen Manifestationen des gleichen Krankheitsbilds mit lokusspezifischen Mutationen im *FGFR3*-Gen. Die letale thanatophore (griech.: thanatos = Tod; pherein = tragen) Dysplasie ist durch Mikromelie, telefonhörentartig gekrümmte Femora, Platypondylie, eine zur respiratorischen Insuffizienz führende Thoraxenge und beim Typ II durch einen Kleeblattschädel aufgrund einer Kraniosynostose der Lambdoidalnaht gekennzeichnet (s. ► Abb. 2.10a). Die dritthäufigste Skelettdysplasie ist die Achondrogenese. Sie ist durch eine schwere Verkürzung und Verformung der Röhrenknochen und fehlende Verknöcherung der Wirbelkörper charakterisiert (► Abb. 2.10c). Es wird ein autosomal-dominanter Typ II mit Mutation im *COL2A1*-Gen von den autosomal-rezessiven Typen IA und IB mit Mutationen im *TRIP11*- bzw. *SLC26A2*-Gen unterschieden. Die *COL2A1*-Familie umfasst 15 weitere, mit Platypondylie einhergehende autosomal-dominante Skelettdysplasien wie u. a. die Kniest-Dysplasie sowie die spondyloepiphysäre [10] und die spondylometaepiphysäre Dysplasie.

Bei der Chondrodysplasia punctata sind 10 Typen und alle Erbgänge beschrieben. Darüber hinaus gibt es eine teratogen bedingte Phänokopie der Chondrodysplasia punctata, die Warfarin-Embryopathie, die auf einer In utero-Exposition gegenüber gerinnungshemmenden Dikumarinen beruht. Die Chondrodysplasia punctata hat ihren Namen von den epiphysären punktförmigen Verkalkungen, die vor der Verknöcherung der Epiphysen im Röntgenbild eindrucksvoll nachweisbar sind und eine Ad-hoc-Diagnose erlauben (► Abb. 2.10b). Sie entsprechen degenerativen Verkalkungen im Bereich fokaler Knorpelzellnekrosen.

Geht eine Skelettdysplasie mit Verkürzungen der Rippen und Thoraxenge einher, so sind eine Lungenhypoplasie und postnatal eine respiratorische Insuffizienz die Folge. Auch eine Tracheomalazie kann wie bei der kampomelien Dysplasie im Rahmen einer Knorpeldifferenzierungsstörung zur respiratorischen Insuffizienz führen. Ursache der kampomelien Dysplasie ist eine Mutation im *SOX9*-Gen, das über eine SRY-homologe Domäne verfügt

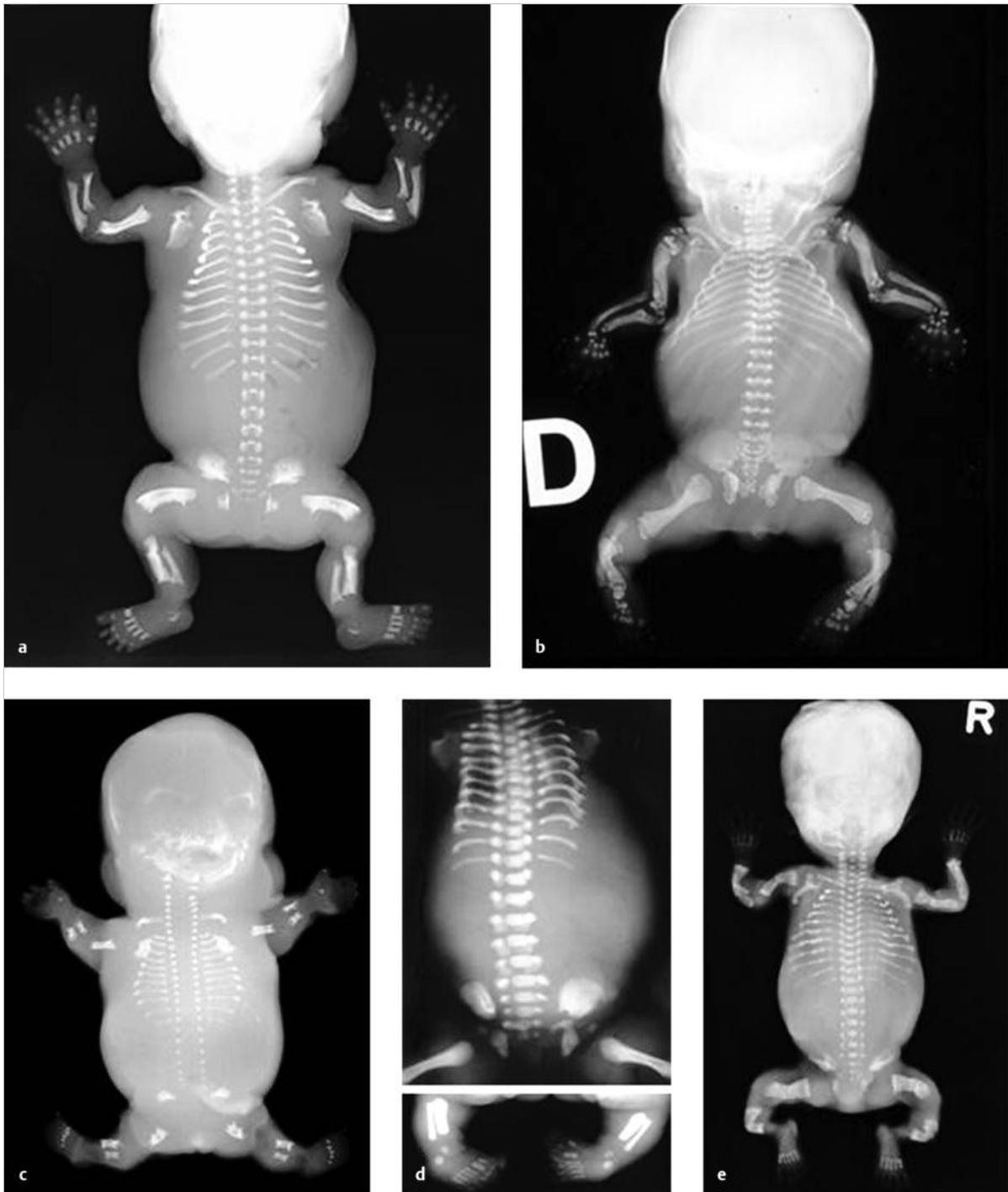


Abb. 2.10 Ad hoc-Diagnosen von Skelettdysplasien im Röntgenbild.

- a** *Thanatophore Dysplasie Typ I* (*FGFR3*-Neumutation, AD). Verkürzte Röhrenknochen und **telefonhörerartig gekrümmte** Femora, Thoraxenge und **Platyspondylie** (23. SSW).
- b** *Chondrodysplasia punctata* (*EBP*-Mutation, X-dominant) mit verkürzten Röhrenknochen und **punktförmigen epiphysären und parasternalen Verkalkungen** (31. SSW).
- c** *Achondrogenesie Typ 1A – Houston-Harris Subtyp* (*Tripl11*-Mutation, AR) mit verkürzten und gekrümmten Röhrenknochen und in weiten Abschnitten **fehlender Wirbelkörperossifikation** (16+3 SSW).
- d** *Short-rib thoracic dysplasia (SRTD)* with or without polydakty Typ 6 Majewski (*NEK1*-Mutation, AR, DR). **Verkürzung der Rippen** sowie der langen Röhrenknochen mit **verkürzten ovoiden Tibiae** und Polydaktylie (40. SSW).
- e** *Osteogenesis imperfecta Typ 2* (*COL1A1*-Mutation, AD) mit **Osteopenie, Frakturen** von Rippen und Röhrenknochen mit **Kallusbildung** und fehlender Ossifikation der Schädelkalotte (**Caput membranaceum**) (23. SSW).

und darüber für die Hodenentwicklung mitverantwortlich ist. Gleichzeitig kontrolliert *SOX9* die Funktion des benachbarten *COL2A1*-Gens, das ein wichtiges Knorpelmatrixprotein kodiert. Dies erklärt bei 3 von 4 betroffenen Knaben die Assoziation von kampomeler Dysplasie mit einer XY-Gonadendysgenese.

Praxistipp

Aufgrund der Heterogenität ist zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer vermuteten Systemerkrankung oder eines syndromalen Fehlbildungskomplexes vielfach eine gezielte Einzelgendiagnostik nicht zielführend. Stattdessen empfiehlt sich eine entsprechende Panel- bzw. „clinical exome-sequencing“-Analyse, die alle bekannten syndrom- bzw. krankheitsrelevanten Gene abdeckt [21]. Da die korrekte klinische Zuordnung einer Skelettfehlbildung oder -dysplasie nur über das Röntgenbild gelingt und ein ungezieltes molekulargenetisches Screening sehr kostenaufwendig ist, ist eine Röntgenuntersuchung eines jeden Feten mit Skelettanomalien dringend zu empfehlen. Ebenso erscheinen die fotografische Dokumentation eines jeden fehlgebildeten Feten für den retrospektiven Nachweis syndromspezifischer Dismorphien und der Versuch einer Syndromzuordnung z. B. im Rahmen einer genetischen Beratung wichtig. Die fotografische Dokumentation sollte eine Gesamtaufnahme, Frontal- und Profilaufnahmen des Kopfes sowie gezielt erkennbare Fehlbildungen umfassen. Im Idealfall wäre eine Kooperation mit einem syndromologisch ausgerichteten Fetalpathologen wünschenswert.

Quellenangaben

- [1] Bibbo M. Transplacental effects of diethylstilbestrol. *Curr Top Pathol* 1979; 66: 191–211
- [2] Démurger F, Ichkou A, Mougou-Zerelli S et al. New insights into genotype-phenotype correlation for *GLI3* mutations. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 92–102
- [3] EUROCAT Central Registry. Report 8: Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980–1999. Coleraine: University of Ulster; 2002
- [4] Fritz B, Hallermann C, Olert J et al. Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH) – Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 539–547
- [5] Liehr T. Cytogenetic contribution to uniparental disomy (UPD). *Mol Cytogenet* 2010; 3: 8
- [6] Mandelbrot, L. Fetal varicella – diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn* 2012; 32: 511–518
- [7] McKinlay Gardner RJ, Amor DJ, eds. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. 5th ed. Oxford: Oxford Monographs on Medical Genetics; 2011
- [8] Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019. *Am J Med Genet A*. 2019; 179: 2393–2419

- [9] Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E et al., Hrsg. Taschenlehrbuch Humangenetik. Stuttgart: Thieme; 2017
- [10] OMIM – Online Inheritance in Man. OMIM Entry Statistics. <https://www.omim.org/> Stand 28. Mai 2021
- [11] Opitz JM, Gilbert EF. Pathogenetic analysis of congenital anomalies in humans. In: Joachim HL, ed. Pathobiology annual, Vol. 12. New York: Raven Press; 1982: 301–349
- [12] Passarge E, ed. Color atlas of genetics. New York: Thieme; 2017
- [13] Rehder H. Reproductive injuries: general considerations. In: Dardanoni L, Miller RW, eds. Plans for clinical and epidemiological follow-up after area-wide chemical contamination. Proceedings of an international workshop. Washington: National Academy Press; 1982: 154–170
- [14] Schaaf CP, Zschocke J, Hrsg. Basiswissen Humangenetik. Heidelberg: Springer; 2018
- [15] Schaefer C, Peters P, Miller RKM. Drugs during pregnancy and lactation. 3rd ed. New York: Elsevier/Academic Press; 2015
- [16] Schoner K, Axt-Fliedner R, Bald R et al. Fetal Pathology of Neural Tube Defects – An Overview of 68 Cases. *Geburtshilfe Frauenheilk.* 2017; 77: 495–507
- [17] Schoner K, Steinhard J, Figiel J et al. Severe facial clefts in acrofacial dysostosis: a consequence of prenatal exposure to mycophenolate mofetil? *Obstet Gynecol* 2008; 111: 483–486
- [18] Schoner K, Witsch-Baumgartner M, Behunova J et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome - Fetal phenotypes with special reference to the syndrome-specific internal malformation pattern. *Birth Defects Res.* 2020; 112: 175–185
- [19] Schumacher R, Seaver LH, Spranger J, eds. Fetal radiology. A diagnostic atlas. Berlin: Springer; 2010
- [20] Spranger J, Benirsche K, Hall JG et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr* 1982; 100: 160–165
- [21] Smogavec M, Gerykova Bujalkova M, Lehner R, et al. Singleton exome sequencing of 90 fetuses with ultrasound anomalies revealing novel disease-causing variants and genotype-phenotype correlations [published online ahead of print, 2022 Jan 1]. *Eur J Hum Genet.* 2022
- [22] Weise A, Mrasek K, Klein E et al. Microdeletion and microduplication syndromes. *J Histochem Cytochem.* 2012; 60: 346–358

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [23] Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG, eds. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford: Oxford University Press; 2011

2.13 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Hydrozephalus und Ventrikulomegalie

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.13.1 Steckbrief

Ein Hydrozephalus kann isoliert oder als Teil anderer zerebraler, chromosomaler oder syndromaler Anomalien auftreten. Leitsymptom ist die Erweiterung der Seitenventrikel; diese kann uni- oder bilateral vorliegen. Die Prognose hängt von der Ätiologie, vom Vorhandensein assoziierter Fehlbildungen, von der Erstmanifestation und von der Ausprägung des Hydrozephalus ab.

2.13.2 Synonyme

- Hydrozephalus
- Ventrikulomegalie

2.13.3 Keywords

- Ventrikelsystem
- Seitenventrikel
- fetale Infektion
- Zytomegalievirus
- Toxoplasmose
- Aneuploidie
- zerebrale Fehlbildung
- Spina bifida

2.13.4 Definition

- Abnorme Erweiterung des zerebralen Ventrikelsystems

2.13.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- Etwa 1:1000–2:1000 Geburten

Altersgipfel

- Kongenital
- Manifestation bei Geburt

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich häufig

Prädisponierende Faktoren

- Hirnfehlbildungen
- genetische Erkrankungen

2.13.6 Ätiologie und Pathogenese

- Gestörte Regulation des zerebrospinalen Flüssigkeitshaushalts (obstruktiv, nicht obstruktiv), z. B. Aquäduktenstenose
- Störung der neuronalen Migration und Proliferation
- Hirnfehlbildungen, z. B. Corpus-callosum-Agenesie oder Holoprosenzephalie
- destruktive Prozesse, z. B. Infektion, Blutung

2.13.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Ventrikulomegalie:
 - *mild*: 10–12 mm (Borderline)
 - *moderat*: > 12–15 mm
 - *ausgeprägt*: mehr als 15 mm

2.13.8 Symptomatik

- Symptome im 2. bzw. 3. Trimenon (Sonografie):
 - Dilatation der Seitenventrikel im Transversalschnitt (unilateral/bilateral, symmetrisch/asymmetrisch)
 - Plexus choroideus reicht nicht bis zur medialen Wand des Seitenventrikels
 - ggf. vergrößerter Kopfumfang

Cave

Bei Spina bifida ist auch ein normaler oder zu kleiner Kopfumfang möglich.

2.13.9 Diagnostik

- ► Abb. 2.11 zeigt ein Fallbeispiel eines Hydrozephalus internus.

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- fetale Neurosonografie
- Ausmessung der Ventrikelweite
- Karyotypisierung
- ggf. Infektionsdiagnostik (Zytomegalievirus, Toxoplasmose)
- ggf. fetales MRT bei speziellen Fragestellungen



Abb. 2.11 Hydrozephalus internus, 23. SSW. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

Anamnese

- Familienanamnese
- Schwangerschaftsanamnese (z. B. Infektionssymptomatik)

Körperliche Untersuchung

- entfällt

2.13.10 Differenzialdiagnosen

- ▶ Tab. 2.15 fasst mögliche Differenzialdiagnosen zusammen.

2.13.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Postnatal:
 - interdisziplinäre postnatale Versorgung (Neonatologie, Kinderneurochirurgie)
 - temporäre bzw. permanente operative Verfahren; Liquor-Shunts

Tab. 2.15 Differenzialdiagnosen bei Hydrozephalus bzw. Ventrikulomegalie.

Differenzialdiagnosen	Bemerkungen
Aquäduktstenose	Erweiterung der Seitenventrikel und des III. Ventrikels, normale hintere Schädelgrube
Chiari-II-Malformation (Spina bifida aperta)	Lemon Sign, Banana Sign, Wirbelsäulen-defekt
Dandy-Walker-Malformation	auffällige hintere Schädelgrube, erweiterte Cisterna magna, hypoplastischer Vermis
Infektion (Zytomegalievirus, Toxoplasmose)	hyperechogener Ventrikelrand, Verkalkungsherde intrazerebral, Mikrozephalie
Hirnblutung	hyperechogener Ventrikelrand, ggf. Koagel intraventrikulär, ggf. Einblutungen in Plexus und Parenchym
Trisomie 21	meist Borderline-Ventrikulomegalie, flaches Gesichtprofil, hypoplastisches Nasenbein, andere Marker

2.13.12 Verlauf und Prognose

- Die neurologische Entwicklung ist abhängig von folgenden Faktoren:
 - Art des Hydrozephalus,
 - Entstehungszeitpunkt,
 - Operationskomplikationen nach ggf. erforderlicher Shunt-Anlage.

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

2.14 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Holoprosenzephalie

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.14.1 Steckbrief

Bei der Holoprosenzephalie liegt eine Teilungsstörung des Vorderhirns vor. Je nach Schwere der Störung werden 3 Hauptvarianten unterschieden (alobäre, lobäre und semilobäre Form). Die Fehlbildung kann isoliert oder als Teil chromosomaler oder syndromaler Anomalien auftreten. Leitsymptom ist die unvollständige Darstellung der Mittellinienechos. Bei der alobären Form ist die Prognose infaust, die beiden anderen Formen gehen mit mentalen Retardierungen unterschiedlicher Schwere einher.

2.14.2 Synonyme

- Holoprosenzephalie

2.14.3 Keywords

- Trisomie 13
- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
- Gesichtsfehlbildung

2.14.4 Definition

- Hirnfehlbildung mit unvollständiger Teilung des Vorderhirns (des Prosenzephalons)

2.14.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- Etwa 1:10 000 Geburten

Altersgipfel

- Kongenital
- Manifestation bei Geburt

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich häufig

Prädisponierende Faktoren

- Genetische Erkrankungen

2.14.6 Ätiologie und Pathogenese

- Multifaktoriell

2.14.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Hauptvarianten:
 - *alobär*: vorderer singulärer Hirnventrikel, verschmolzene Thalami
 - *semilobär*: fusionierte Vorderhörner, partiell verschmolzene Thalami
 - *lobär*: fehlendes Septum pellucidum mit Fusion der Vorderhörner

2.14.8 Symptomatik

- Sonografische Hinweiszeichen:
 - Unvollständige Darstellung des Mittellinienechos
 - Fusion der Vorderhörner unterschiedlicher Ausprägung
 - fehlendes Septum pellucidum
 - vollständige oder partielle Fusion der Thalami
 - häufig zusätzlich kraniofaziale Mittelliniendefekte

2.14.9 Diagnostik

- Ein Beispiel ist in ► Abb. 2.12 zu sehen.

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung)
- detaillierte fetale Neurosonografie inklusive Gesicht
- Karyotypisierung (z. B. Trisomie 13)
- ggf. fetales MRT bei speziellen Fragestellungen

Anamnese

- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- entfällt



Abb. 2.12 Alobäre Holoprosenzephalie, 18. SSW. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

2.14.10 Differenzialdiagnosen

- Hirnblutung
- Schizenzephalie

2.14.11 Therapie

- Keine bekannt, deshalb symptomatisch

Therapeutisches Vorgehen

- Keine Angaben möglich

2.14.12 Verlauf und Prognose

- Schwere Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung bei allen Holoprosenzephalieformen
- je schwerer die Ausprägung, desto kürzer die Gesamtüberlebensdauer
- geringere Lebenserwartung bei assoziierten zytogenetischen Anomalien

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

2.15 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Corpus-callosum-Agenesie

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.15.1 Steckbrief

Das Corpus callosum ist eine Hirnkommissur, die längs zwischen den beiden Hirnhemisphären verläuft und diese verbindet. Das Corpus callosum besteht aus Rostrium (anterior), Genu, Korpus und Splenium (posterior). Die sonografische Darstellung ist ab der 18. SSW möglich und erfolgt im Sagittalschnitt. Das Corpus callosum kann vollständig oder partiell fehlen. Die Fehlbildung kann isoliert oder im Rahmen chromosomaler oder syndromaler Erkrankungen vorkommen.

2.15.2 Synonyme

- Balkenmangel

2.15.3 Keywords

- Balken
- Cavum septi pellucidi
- Kolpozephalie
- Stierhornzeichen
- Aneuploidie
- zerebrale Fehlbildung

2.15.4 Definition

- Vollständiges oder partielles Fehlen des Corpus callosum

2.15.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- Etwa 1:1000 Geburten

Altersgipfel

- Kongenital
- Manifestation bei Geburt

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich häufig

Prädisponierende Faktoren

- Genetische Erkrankungen

2.15.6 Ätiologie und Pathogenese

- Multifaktoriell
- Infektionen (z. B. Zytomegalievirus)

2.15.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Partielle bzw. vollständige Agenesie
- isoliert (ca. 30 % der Fälle) bzw. nicht isoliert (ca. 70 % der Fälle)

2.15.8 Symptomatik

- Komplette Agenesie (Sonografie):
 - fehlende Darstellbarkeit des Cavum septi pellucidi
 - Dilatation der Seitenventrikel im Hinterhornbereich (tropfenförmig, Kolpozephalie)
 - Lateralisierung der Vorderhörner der Seitenventrikel, Stierhornzeichen im Koronarschnitt
 - fehlende Darstellbarkeit des Corpus callosum und der A. pericallosa im Sagittalschnitt

2.15.9 Diagnostik

- Ein Beispiel für eine Corpus-callosum-Agenesie ist in ► Abb. 2.13 zu sehen.

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- insbesondere fetale Neurosonografie
- Ausmessung der Ventrikelweite
- Karyotypisierung
- ggf. Infektionsdiagnostik (Zytomegalievirus)
- ggf. fetales MRT bei speziellen Fragestellungen (Ektopie, Gyrierung)



Abb. 2.13 Corpus-callosum-Agenesie, 28. SSW. Kolpozephalie, kein darstellbares Cavum septi pellucidi.

Anamnese

- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- entfällt

2.15.10 Differenzialdiagnosen

- Hydrozephalus
- Holoprosenzephalie
- septooptische Dysplasie

2.15.11 Therapie

- Symptomatisch nach der Geburt

Therapeutisches Vorgehen

- Keine Angaben möglich

2.15.12 Verlauf und Prognose

- Neurologische Entwicklung bei isolierter Corpus-callosum-Agenesie in $\frac{2}{3}$ der Fälle überwiegend günstig (milde neurokognitive Entwicklungsstörungen im Schulalter möglich)
- ungünstige Prognose bei assoziierten Hirnfehlbildungen und syndromalen Erkrankungen
- in ca. 20–30% der Fälle postnatal Diagnose zusätzlicher Auffälligkeiten

2.16 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Dandy-Walker-Malformation

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.16.1 Steckbrief

Eine Dandy-Walker-Malformation kann isoliert oder als Teil anderer zerebraler, chromosomaler oder syndromaler Anomalien auftreten. Leitsymptom ist die Erweiterung der Cisterna magna in Kombination mit einer partiellen oder kompletten Agenesie des Vermis. Die Prognose hängt vom Grad der Fehlbildung des Vermis cerebelli, vom Vorhandensein assoziierter Fehlbildungen und von der Ausprägung des in der Regel vorhandenen Hydrozephalus ab.

2.16.2 Synonyme

- Dandy-Walker-Malformation
- Dandy-Walker-Komplex

2.16.3 Keywords

- Hintere Schädelgrube
- Cisterna magna
- Vermisagenesie
- Vermishypoplasie
- Aneuploidie
- zerebrale Fehlbildung

2.16.4 Definition

- Partielle oder vollständige Agenesie des Vermis cerebelli
- begleitet von einer Erweiterung der hinteren Schädelgrube und einer Anhebung des Tentoriums

2.16.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- Etwa 1:30 000 Geburten

Altersgipfel

- Kongenital
- Manifestation bei Geburt

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich häufig

Prädisponierende Faktoren

- Genetische Erkrankungen

2.16.6 Ätiologie und Pathogenese

- Multifaktoriell
- assoziierte intra- oder extrakranielle Fehlbildungen in ca. 70–80% der Fälle

2.16.7 Symptomatik

- Im 2. bzw. 3. Trimenon:
 - Erweiterung der Cisterna magna (Durchmesser über 10 mm)
 - zystische Dilatation des IV. Ventrikels
 - hypoplastischer oder fehlender Vermis
 - abnorm geformte Kleinhirnhemisphären
 - Anhebung des Tentoriums (Sagittalschnitt)
 - häufig assoziierter Hydrozephalus



Abb. 2.14 Dandy-Walker-Malformation. Transversalschnitt. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschall-diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

2.16.8 Diagnostik

- Darstellung einer Dandy-Walker-Malformation (► Abb. 2.14)

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- insbesondere fetale Neurosonografie zur Beurteilung von Größe und ggf. Rotation des Vermis im Sagittalschnitt und zur Beurteilung des Tentoriums
- Ausmessung der Ventrikelweite
- Karyotypisierung
- ggf. fetales MRT bei speziellen Fragestellungen

Anamnese

- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- entfällt

2.16.9 Differenzialdiagnosen

- Differenzialdiagnosen bei erweiterter hinterer Schädelgrube s. in ► Tab. 2.16.

Tab. 2.16 Differenzialdiagnosen bei erweiterter hinterer Schädelgrube.

Differenzialdiagnosen	Bemerkungen
Megacisterna magna	Erweiterung der Cisterna magna auf > 10 mm, normale Biometrie und Anatomie des Kleinhirns
Vermishypoplasie	hypoplastischer Vermis in der Sagittalebene, normale Position des Tentoriums
Blakes-Pouch-Zyste	normal großer, aber nach kranial rotierter Vermis, normale Position des Tentoriums

2.16.10 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Postnatal:
 - interdisziplinäre postnatale Versorgung (Neonatologie, Kinderneurochirurgie)
 - ggf. temporäre bzw. permanente operative Verfahren; Liquor-Shunts bei Hydrozephalus

2.16.11 Verlauf und Prognose

- Die neurologische Entwicklung ist abhängig von folgenden Faktoren:
 - Ausprägung der Vermishypoplasie,
 - Assoziation von weiteren intra- oder extrakraniellen Fehlbildungen,
 - Assoziation eines Hydrozephalus.

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschall-diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

2.17 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Zentralnervensystems: Spina bifida aperta

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.17.1 Steckbrief

Die Spina bifida aperta ist der schwerste, mit dem nachgeburtlichen Überleben vereinbare Neuralrohrdefekt. In etwa 75% der Fälle liegt eine Myelomeningozele und in 25% eine Myeloschisis vor. Etwa 85% der Läsionen sind im Lumbosakralbereich lokalisiert. Eine Spina bifida aperta führt nachgeburtlich in Abhängigkeit von der segmentalen Höhe der Läsion zur Paraplegie. Das Spektrum umfasst sensomotorische Ausfälle der Beine, Bla-

sen- und Darmfunktionsstörungen sowie die Entwicklung eines Shunt-pflichtigen Hydrozephalus. Sowohl die offene Fetalchirurgie als auch der fetoskopische Verschluss der Spina bifida werden weltweit nur an wenigen Zentren durchgeführt. Beide Techniken zielen auf eine Verbesserung der psychomotorischen Entwicklung ab.

2.17.2 Synonyme

- Spina bifida aperta
- spinale Dysraphie
- Neuralrohrdefekt

2.17.3 Keywords

- Myelomeningozele
- Myeloschisis
- Arnold-Chiari-II-Malformation
- Hydrozephalus
- Lemon Sign
- Banana Sign
- offene Fetalchirurgie
- Fetoskopie

2.17.4 Definition

- Offene spinale Dysraphie, bei der Rückenmark und Hirnhäute durch einen Knochen- und Hautdefekt sichtbar sind

2.17.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- In Europa ca. 1:1000 Geburten
- ca. 4:100 Geburten bei vorausgegangener Schwangerschaft mit Neuralrohrdefekt

Altersgipfel

- Manifestation während der Embryogenese

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich verteilt

Prädisponierende Faktoren

- Folsäurearme Diät
- vorangegangene Schwangerschaft mit Neuralrohrdefekt
- Diabetes mellitus (schlecht eingestellt) vor der Schwangerschaft
- Einnahme von Valproat und Carbamazepin
- maternale Adipositas

2.17.6 Ätiologie und Pathogenese

- In vielen Fällen unbekannt
- Folsäurestoffwechselstörung

2.17.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Es wird zwischen Myelomeningozele und Myeloschisis unterschieden:
 - *Myelomeningozele*: zystische Protrusion von Rückenmark und Hirnhaut durch den Knochendefekt (75 % der Fälle),
 - *Myeloschisis*: freiliegendes Rückenmark ohne nachweisbaren Zystensack im offenen Spinalkanal (25 % der Fälle).
- Es gibt isolierte und nicht isolierte Formen. Letztere kommen in folgenden Konstellationen vor:
 - im Rahmen von Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 18 oder 13),
 - bei komplexen Anomalien (z. B. VATER-Assoziation, OEIS-Komplex, Body-Stalk-Anomalie).

2.17.8 Symptomatik

- **Sonografische Hinweiszeichen im 1. Trimenon:**
 - *indirekte Hinweiszeichen*:
 - schmaler biparietaler Durchmesser
 - kollabierte Cisterna magna, breiter Hirnstammdurchmesser, schmaler oder nicht darstellbarer IV. Ventrikel
 - *direkte Hinweiszeichen*:
 - Visualisierung des knöchernen Wirbelbogendefekts
 - Darstellung einer Myelomeningozele
- **sonografische Hinweiszeichen im 2. Trimenon**
 - *indirekte Hinweiszeichen*:
 - schmaler biparietaler Durchmesser
 - nicht darstellbare Cisterna magna
 - hypoplastisches, abgerundetes und in die hintere Schädelgrube verlagertes Zerebellum (Banana Sign; ► Abb. 2.15a)
 - konkave Form des Schädels (Lemon Sign) bis zur 24. SSW (► Abb. 2.15b)
 - Klumpfußstellung
 - Ventrikulomegalie bzw. Hydrozephalus internus
 - *direkte Hinweiszeichen*: Visualisierung des Ossifikationsdefekts im Longitudinal- und Transversalschnitt (► Abb. 2.15c)

2.17.9 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- Karyotypisierung bei komplexer Fehlbildung
- Klassifikation in Myelomeningozele oder Myeloschisis



Abb. 2.15 Spina bifida aperta. Sonografische Hinweiszeichen im 2. Trimenon.

- a In die hintere Schädelgrube verlagertes Zerebellum (Banana Sign).
 b Konkave Form des Schädels (Lemon Sign) mit Hydrozephalus internus.
 c Lumbosakrale Spina bifida, Longitudinalschnitt.

Tab. 2.17 Differenzialdiagnosen der Spina bifida aperta.

Differenzialdiagnosen	Bemerkungen
Hydrozephalus	normales Kleinhirn darstellbar, vergrößerter Kopfumfang
kaudales Regressionssyndrom	Verkürzung der Wirbelsäule aufgrund des Fehlens des Sakrums und ggf. von Lumbalwirbelkörpern, häufig komplexe Fehlbildung (urogenitale, anale Anomalien)
zystisches Steißbeinteratom	keine Kopfzeichen (Lemon oder Banana Sign, Hydrozephalus), zystischer oder solider Tumor sakral
Diastematomyelie	Trennung des Spinalkanals durch ein Septum oder einen knöchernen Sporn in 2 Hälften
Spina bifida occulta	keine Kopfzeichen (Lemon oder Banana Sign, Hydrozephalus), tiefsitzender Conus medullaris (Tethered Cord)

- Beurteilung des Höhenstands und der Ausdehnung des Defekts
- Selektion von geeigneten Fällen für eine intrauterine Therapie

Anamnese

- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- entfällt

2.17.10 Differenzialdiagnosen

- Verschiedene Differenzialdiagnosen zeigt ▶ Tab. 2.17.

2.17.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Alle Verfahren sind rehabilitativ und palliativ, nicht kurativ

- operativer postnataler Verschluss durch einen Kinderneurochirurgen als Standardverfahren
- offene Fetalchirurgie mittels Laparotomie und Hystero-
tomie, nur an wenigen Zentren in Europa verfügbar
- intrauterine fetoskopische Spina-bifida-Operation, nur an wenigen Zentren weltweit verfügbar

2.17.12 Verlauf und Prognose

- Ausprägung postnataler Symptome vor allem von der segmentalen Höhe der Läsion und dem Ausmaß der Rückenmarksschädigung abhängig
- schwere Paraparesen oder Paraplegien ab dem oberen Niveau der Rückenmarkläsion
- sensomotorische Ausfälle im Bereich der Beine
- neuropathische Blasen-, Darm- und Sexualfunktionsstörungen
- Shunt-pflichtiger Hydrozephalus internus in 80–90 % der Fälle
- langfristig große Anzahl rehabilitativer Maßnahmen und Operationen
- psychosoziale Probleme aufgrund der multiplen Behinderungen

- Ergebnisse der intrauterinen Fetalchirurgie:
 - Verminderung der Shunt-Pflichtigkeit
 - Verbesserung der motorischen Funktion der unteren Extremitäten
 - geringere neuropathische Funktionsstörungen von Blase und Darm

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Kohl T. Minimalinvasiver fetoskopischer Verschluss bei fetaler Spina bifida aperta. In: Berg C, Hrsg. Fetale Therapie. Berlin: De Gruyter; 2017: 109–125
- [2] Meuli M, Möhrle U. Fötale Chirurgie bei Spina bifida. In: Berg C, Hrsg. Fetale Therapie. Berlin: De Gruyter; 2017: 95–108

2.18 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Gesichts: Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.18.1 Steckbrief

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten können isoliert oder als Teil chromosomaler oder syndromaler Anomalien auftreten. Unterschieden werden Gaumenspalten, Lippenpalten und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Letztere können in unilaterale, bilaterale und mediane Spalten eingeteilt werden. Gaumenspalten sowie bilaterale und mediane Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten kommen häufig nicht isoliert vor, während unilaterale Spalten überwiegend isoliert auftreten.

2.18.2 Synonyme

- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte
- Gaumenspalte
- Lippenspalte

2.18.3 Keywords

- Fetales Profil
- Gesicht
- Mund
- Nase
- Gaumen
- Trisomie 13
- Trisomie 18

2.18.4 Definition

- **Gaumenspalte:** Spaltbildung des weichen Gaumens, von der Uvula ausgehend (Minimalversion: Spalte des Gaumensegels)
- **Lippenspalte:** Spaltbildung zwischen Oberlippe und Nase

- **Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte:** von der Lippe ausgehende Spaltbildung, die sich nach dorsal über die Alveolen, den Kiefer sowie den Gaumen fortsetzt

2.18.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- Etwa 1:1000 Geburten

Altersgipfel

- Kongenital
- Manifestation bei Geburt

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich häufig

Prädisponierende Faktoren

- Genetische Erkrankungen

2.18.6 Ätiologie und Pathogenese

- Multifaktoriell
- im Rahmen von Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 13 bzw. 18) oder komplexen Fehlbildungen

2.18.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Isoliert versus nicht isoliert
- Assoziation mit syndromalen Erkrankungen bzw. Aneuploidien:
 - *Gaumenspalten:* ca. 50 %
 - *unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte:* ca. 20 %
 - *bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte:* ca. 70 %
 - *mediane Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte:* ca. 100 %

2.18.8 Symptomatik

- Sonografie:
 - *1. Trimenon:*
 - auffälliges knöchernes retronasales Dreieck
 - auffälliges Profil, ggf. Maxillaprotrusion
 - *2. Trimenon:*
 - auffälliges Profil, Gewebeprotrusion über der Oberlippe
 - Defektdarstellung im Frontalschnitt
 - ggf. weitere Schnittebenen zur Beurteilung des Gaumens

2.18.9 Diagnostik

- Ein Kind mit linksseitiger Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte ist in ► Abb. 2.16 dargestellt.

Tab. 2.18 Differenzialdiagnosen bei fazialen Spaltbildungen.

Differenzialdiagnosen	Zusätzliche sonografische Befunde
Trisomie 13	IUGR, postaxiale Hexadaktylie, Holoprosenzephalie, echogene Nieren, Herzfehler
Trisomie 18	IUGR, auffällige Kopfform, Herzfehler, Bauchwanddefekte, Wirbelsäulendefekte, überlappende Finger, Tintenlöscherfüße
Mikrodeletion 22q11	faziale Dismorphien, Mikrogenie
Goldenhar-Syndrom	Gesichtsasymmetrie, Mandibula- und Jochbeinhypoplasie, Präaurikularanhänge, Augen- und Ohrfehlbildungen
EEC-Syndrom	Spalthände und -füße, Anomalien verschiedener ektodermaler Gewebe

EEC-Syndrom = Ectrodactylie, ectodermal Dysplasia, Cleft Lip / Palate, IUGR = intrauterine Wachstumsretardierung



Abb. 2.16 3-D-Darstellung einer linksseitigen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- Karyotypisierung
- ggf. 3-D-Sonografie zur Bestimmung der Ausdehnung des Defekts

Anamnese

- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- entfällt

2.18.10 Differenzialdiagnosen

- Die Differenzialdiagnostik fasst ▶ Tab. 2.18 zusammen.

2.18.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Interdisziplinäre postnatale Versorgung mit Mund-Kiefer-Gesicht-Chirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kieferorthopädie

2.18.12 Verlauf und Prognose

- Bei unilateraler isolierter Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte günstige Prognose
- bei nicht isolierten Befunden Morbidität abhängig von anderen Begleitfehlbildungen

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

2.19 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Gesichts: Mikrogenie und Retrogenie

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.19.1 Steckbrief

Die Mikrogenie ist durch eine Hypoplasie der Mandibula mit einer Rückverlagerung des Kinnes (Retrogenie) gekennzeichnet. Die Verlagerung der Zunge in den Rachen (Glossoptose) kann zu einer Verlegung der Atemwege führen. Häufig ist eine Gaumenspalte vorhanden. Eine Assoziation mit Chromosomenanomalien und syndromalen Erkrankungen tritt gehäuft auf.

2.19.2 Synonyme

- Mikrognathie
- Retrognathie

2.19.3 Keywords

- Mikrogenie
- Retrogenie
- Agnathie
- Pierre-Robin-Sequenz

2.19.4 Definition

- Hypoplasie der Mandibula mit Rückverlagerung des Kinnes

2.19.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- Etwa 1:500 Geburten

Altersgipfel

- Kongenital
- Manifestation bei Geburt

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich häufig

Prädisponierende Faktoren

- Genetische Erkrankungen

2.19.6 Ätiologie und Pathogenese

- Multifaktoriell



Abb. 2.17 Mikro- bzw. Retrogenie. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

2.19.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Isoliert versus nicht isoliert

2.19.8 Symptomatik

- Auffälliges Gesichtsprofil (Sonografie):
 - hypoplastische Mandibula
 - Rückverlagerung des Kinnes (Retrogenie)

2.19.9 Diagnostik

- ► Abb. 2.17 zeigt ein Beispiel für eine Mikro- bzw. Retrogenie.

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- insbesondere Beurteilung des fetalen Gaumens
- Karyotypisierung

Anamnese

- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- entfällt

2.19.10 Differenzialdiagnosen

- Mögliche Differenzialdiagnosen listet ► Tab. 2.19 auf.

Tab. 2.19 Differenzialdiagnosen bei Mikro- bzw. Retrogenie.

Differenzialdiagnosen	Zusätzliche Befunde
Agnathie	Fehlen von Maxilla und Mandibula
Trisomie 18	IUGR, auffällige Kopfform, Herzfehler, Bauchwanddefekte, Wirbelsäulendefekte, überlappende Finger, Tintenlöscherfüße
Triploidie	IUGR, Fehlbildungen von Zentralnervensystem, Herz und Extremitäten, auffällige Plazentastruktur
Pierre-Robin-Sequenz	Glossoptose, Gaumenspalte
Treacher-Collins-Syndrom	Hypoplasie von Jochbeinen, Maxilla und Mandibula, Fehlbildungen des äußeren Ohres, kurze Lidspalte, Kolobom, fehlende Wimpern der Unterlider
Seckel-Syndrom	IUGR, schwere Mikrozephalie, Hakennase, sog. Vogelgesicht

IUGR = intrauterine Wachstumsretardierung

2.19.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Entbindung am Perinatalzentrum wegen möglicher Atemwegsverlegung durch Glossoptose
- interdisziplinäre postnatale Versorgung mit Mund-Kiefer-Gesicht-Chirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kieferorthopädie

2.19.12 Verlauf und Prognose

- Beeinträchtigung der Atmung
- Ernährungsstörungen
- Sprechprobleme
- weitere Morbidität in Abhängigkeit von anderen Begleitfehlbildungen

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

2.20 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Thorax: Zwerchfellhernie

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.20.1 Steckbrief

Bei der fetalen Zwerchfellhernie handelt es sich um einen Verschlussdefekt des Zwerchfells. Infolge der intrathorakalen Verlagerung von Bauchorganen (z. B. Magen, Darm, Leber) kommt es zur Ausbildung einer Lungenhypoplasie. Histopathologisch finden sich eine reduzierte Zahl an Luftwegen, Gefäßen und Alveolen sowie ein vermehrtes Interstitium. Das Ausmaß der

Lungenhypoplasie und der häufig gleichzeitig auftretende pulmonale Hypertonus sind die Hauptursachen der hohen perinatalen Mortalität. Diese liegt trotz neonataler Intensivmedizin und angepasster Beatmungstechniken bei ca. 20–30%. Die intrauterine Therapie der Zwerchfellhernie besteht in einem fetoskopisch durchgeführten temporären Verschluss der fetalen Trachea mittels Ballon (FETO).

2.20.2 Synonyme

- Zwerchfellhernie
- Zwerchfelldefekt
- Zwerchfellokklusion
- Zwerchfellbruch

2.20.3 Keywords

- Zwerchfellhernie
- Congenital diaphragmatic Hernia
- linksseitig
- rechtsseitig
- Liver-up
- Lungenhypoplasie
- pulmonale Hypertension
- Trachealokklusion
- FETO
- Fetal endoluminal tracheal Occlusion

2.20.4 Definition

- Verschlussdefekt des Zwerchfells, bei dem es zur Hernierung von Bauchorganen in den Thorax kommt

2.20.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- Etwa 1:3000 Geburten
- Wiederholungsrisiko unter 2%

Altersgipfel

- Manifestation während der Embryogenese

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich verteilt

Prädisponierende Faktoren

- Nicht bekannt

2.20.6 Ätiologie und Pathogenese

- In vielen Fällen unbekannt

2.20.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- **Nach isoliertem bzw. nicht isoliertem Auftreten:**
 - *isoliert*
 - *nicht isoliert:*
 - im Rahmen von Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 18 bzw. 13, Tetrasomie 12p)
 - komplexe Anomalien (z. B. VATER-, CHARGE-Assoziation)
 - syndromale Erkrankungen (Fryns-Syndrom, Cornelia-de-Lange-Syndrom, Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom)
- **nach Lokalisation des Defekts:**
 - *Bochdalek-Hernie:* ca. 95% der angeborenen Zwerchfellhernien; posterolateraler Defekt, davon 86% linksseitig, 13% rechtsseitig, 1% bilateral
 - *Morgagni-Hernie:* anteriorer Defekt
- **nach Leberposition:**
 - Liver-up
 - Liver-down
- **nach Observed zu Expected Lung-to-Head Ratio:** Verhältnis von gemessener Lung-to-Head-Ratio im Vergleich zum für die SSW erwarteten Wert

Merke

Die Überlebensrate nicht isolierter Zwerchfellhernien liegt bei unter 15%. Linksseitige Hernien haben eine günstigere Prognose als rechtsseitige, Hernien mit Liver-up-Position eine ungünstigere als solche mit Liver-down-Position. Feten mit einer Observed zu Expected Lung-to-Head Ratio von unter 25% haben eine Überlebensrate von weniger als 30%.



Abb. 2.18 Linksseitige Zwerchfellhernie mit Mediastinal-Shift nach rechts. Der Magen liegt intrathorakal.

2.20.8 Symptomatik

- Sonografische Hinweiszeichen im 2. Trimenon:
 - bei linksseitiger Zwerchfellhernie Mediastinal-Shift nach rechts; Magen, Darm und ggf. Leber intrathorakal nachweisbar (► Abb. 2.18)
 - bei rechtsseitiger Zwerchfellhernie Mediastinal-Shift nach links; Nachweis hernierter Leberanteile intrathorakal, ggf. Doppler-sonografischer Nachweis von Lebergefäßen im Thorax
 - indirekte Hinweiszeichen:
 - dilatiertes Magen aufgrund der Passagestörung
 - Polyhydramnion

2.20.9 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- Karyotypisierung, ggf. zusätzlich Array-Diagnostik
- Klassifikation nach Lokalisation des Defekts
- Beurteilung der Leberposition
- Ermittlung der Observed zu Expected Lung-to-Head Ratio
- ggf. Ermittlung des Verhältnisses des tatsächlichen zum erwarteten totalen Lungenvolumen mittels MRT
- Selektion von geeigneten Fällen für eine intrauterine Therapie (Trachealokklusion zwischen der 29. und 32. SSW)

Anamnese

- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- entfällt

Bildgebende Diagnostik

- Berechnung der Observed zu Expected Lung-to-Head Ratio:
 - Messung des Kopfumfanga
 - standardisierte Messung der Lungenfläche der kontralateralen Lunge auf Höhe des 4-Kammer-Blickes (Umfahrung der Lungenfläche, Trace-Methode)
 - Ermittlung der Lung-to-Head Ratio

Praxistipp

Um gestationsalterunabhängige Werte zu erhalten, wird die gemessene Lung-to-Head Ratio in das Verhältnis zum für das Gestationsalter erwarteten Wert gesetzt.

2.20.10 Differenzialdiagnosen

- ▶ Tab. 2.20 fasst die Differenzialdiagnosen zusammen.

2.20.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Das Standardverfahren ist die postnatale kardiopulmonale Stabilisierung (z. B. Beatmung mit Stickstoffmonoxid, oszillatorische Hochfrequenzbeatmung, ECMO), gefolgt von kinderchirurgischer Versorgung.
- Die offene Fetalchirurgie wurde wegen fehlender Effektivität und hoher Komplikationsrate verlassen.
- Eine FETO in Abhängigkeit der Lungengröße und der Prognoseeinschätzung kann zwischen der 28. und der 32. SSW an ausgewählten Zentren durchgeführt werden. Die Ballonentfernung (fetoskopisch, ultraschallgesteuerte Punktion, laryngoskopisch) erfolgt ca. in der 34. bzw. 35. SSW.

2.20.12 Verlauf und Prognose

- Die Ausprägung postnataler Symptome hängt vor allem vom Ausmaß der Lungenhypoplasie und des pulmonalen Hypertonus ab.

- Die perinatale Mortalität liegt auch in Zentren mit Maximalversorgung bei 20–30%.
- Etwa 40% der Überlebenden sind von einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einer PPHN betroffen.
- Es werden teilweise auch neurologische Entwicklungsstörungen beschrieben.
- Die intrauterine Fetalchirurgie hat das Ziel, das Lungenwachstum und die Gefäßentwicklung zu stimulieren.
- Studien zeigen nach FETO eine höhere Überlebensrate und eine geringere neonatale Morbidität.
- Weitere Daten werden nach Auswertung einer großen Multizenterstudie (TOTAL Trial) erwartet.

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Engels A, Gratacos E, Nicolaidis K et al. Zwerchfellhernie. In: Berg C, Hrsg. Fetale Therapie. Berlin: De Gruyter; 2017: 74–94

2.21 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Thorax: hyperechogene Lungenläsionen

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.21.1 Steckbrief

Die hyperechogenen Lungenläsionen umfassen vor allem die zystischen Lungenerkrankungen (CPAM) und die Sequester. Neben dem typischen sonografischen Aspekt einer hyperechogenen, teilweise zystischen Raumforderung im Thorax mit Mediastinalverlagerung spielt bei der Diagnose die Farb-Doppler-Sonografie eine große Rolle. Im Gegensatz zu den CPAM, die aus den Pulmonalarterien gespeist werden, haben die Sequester eine atypische arterielle Gefäßversorgung aus der descendierenden Aorta. Sowohl CPAM als auch Sequester haben eine hohe Spontanremissionsrate im 3. Trimenon. In komplizierten Fällen umfassen die intrauterinen Behandlungsoptionen den intrafetalen Laser, Shunt-Einlagen und die transplazentare Steroidtherapie.

Tab. 2.20 Differenzialdiagnosen einer Zwerchfellhernie.

Differenzialdiagnose	Bemerkungen
CPAM	echogene Raumforderung der Lunge, keine Hernierung von Bauchorganen in den Thorax
Hydrothorax (unilateral)	hypoechoogene Flüssigkeitsansammlung im Thorax, keine Hernierung von Bauchorganen in den Thorax
unilaterale Lungenagenesie	meist rechts (dann Mediastinal-Shift nach rechts, Herz dem Thorax direkt anliegend), Dopplersonografisch fehlender Nachweis der Pulmonalarterie
Eventeration des Zwerchfells	meist beidseitiger Zwerchfellhochstand, häufig mit Pleura- oder Perikarderguss assoziiert

CPAM = Congenital pulmonary Airway Malformation

2.21.2 Synonyme

- CCAML
- Congenital cystic adenomatoid Malformation of the Lung
- CPAM
- Cystic pulmonary Airway Malformation
- Lungenzyste
- Sequester
- Lungensequester

2.21.3 Keywords

- CPAM
- Lungenzyste
- Lungensequester
- Thorax
- Shunt
- intrafetale Lasertherapie

2.21.4 Definition

- Benigne hyperechogene Raumforderungen der Lunge, die meist mit einem Mediastinal-Shift assoziiert sind

2.21.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- CPAM: 1:8300–1:35 000 Lebendgeburten
- Lungensequester: 1:50 000 Lebendgeburten

Altersgipfel

- 2. Trimenon

Geschlechtsverteilung

- Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.

Prädisponierende Faktoren

- Sequester treten gehäuft mit Herzfehlern und Zwerchfellhernien auf.

2.21.6 Ätiologie und Pathogenese

- CPAM: Die Ätiologie ist unklar; es wird eine vaskuläre Genese diskutiert, die in der Embryonalperiode zu einem Abbruch der regulären Differenzierung des Lungengewebes führt.
- **Lungensequester:** Es wird die Entstehung aus einer überzähligen Lungenknospe diskutiert.

2.21.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Die CPAM werden klassischerweise in mikrozystische, gemischt zystische oder großzystische Formen eingeteilt.
- Die spontane Regressionstendenz ist bei den mikrozystischen Befunden am größten.
- Sowohl bei CPAM als auch bei den Lungensequestern ist die Assoziation mit einem Hydrops ein ungünstiges prognostisches Kriterium.

2.21.8 Symptomatik

- **Bei der Mutter:**
 - meist symptomlos
 - selten Präeklampsiesymptomatik im Rahmen eines generalisierten Hydrops fetalis et placentae (sog. Mirror-Syndrom, Triple-Ödem oder Ballantyne-Syndrom)
- **beim Feten:**
 - hyperechogene oder zystische Raumforderung im Thorax mit Mediastinal-Shift zur kontralateralen Seite
 - bei Lungensequester selten auch massiver Pleuraerguss
 - insgesamt selten (in 20% der Fälle) hydropische Veränderungen

2.21.9 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- ggf. Volumenbestimmung der Läsion
- Beurteilung im Hinblick auf Zeichen einer Herzinsuffizienz und/oder eines Hydrops fetalis

Anamnese

- Keine Angaben möglich

Körperliche Untersuchung

- entfällt

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Hyperechogene Raumforderung im Thorax
- je nach Größe Mediastinalverlagerung zur Gegenseite
- CPAM immer im Thorax, beide Seiten gleich häufig betroffen
- Sequester vor allem links basal, selten subdiaphragmal
- CPAM mikrozystisch bzw. solide oder gemischt zystisch mit Gefäßversorgung aus den Aa. pulmonales (► Abb. 2.19)



Abb. 2.19 Makrozystische CPAM. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschall-diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)



Abb. 2.20 Rechtsseitiger Lungensequester mit Hydrothorax. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschall-diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

- Sequester solide mit atypischer arterieller Versorgung aus der Aorta descendens, selten mit massivem Pleuraerguss assoziiert (► Abb. 2.20)
- häufig Hybridläsionen mit histologischen Anteilen sowohl eines Lungensequesters als auch einer CPAM

2.21.10 Differenzialdiagnosen

- Welche Differenzialdiagnosen bei Mediastinal-Shift abzuklären sind, zeigt ► Tab. 2.21.

2.21.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Bei nicht hydropischen Feten ist keine Therapie indiziert; ob bei nicht hydropischen Feten mit pulsatilem Flussmuster im Ductus venosus eine intrauterine Therapie indiziert ist, wird derzeit diskutiert.
- Bei hydropischen Feten mit großzystischer CPAM kann eine intrauterine Shunt-Einlage in die größte Zyste erfolgen. Die Zysten kommunizieren untereinander schwammartig, sodass auch die kleineren Zysten durch die Shunt-Einlage entlastet werden.
- Bei hydropischen Feten mit mikrozystischer bzw. solider CPAM kann ein transplazentarer Therapieversuch mit 2×12 mg Betamethason innerhalb von 24 h (analog zur Lungenreifeinduktion) unternommen werden. Mit dem Wirkungseintritt ist allerdings erst nach 2–3 Wochen zu rechnen.
- Bei Feten mit Lungensequester und massivem Pleuraerguss bietet sich die ultraschallgesteuerte intrafetale Lasertherapie an, bei der das zuführende atypische arterielle Gefäß koaguliert wird. Alternativ kann ein intrauteriner Shunt eingelegt werden. Allerdings handelt es sich dabei nur um eine symptomatische Therapie, sodass die Shunt-Einlage für der Lasertherapie nicht zugängliche Fälle reserviert bleiben sollte.

Tab. 2.21 Differenzialdiagnosen bei Mediastinal-Shift.

Differenzialdiagnose	Bemerkungen
Zwerchfellhernie	Verlagerung von Magen, Darm, Milz und/oder Leber in den Thorax, Lungenhypoplasie
Scimitar-Syndrom	Mediastinal-Shift zur Seite mit der hyperechogenen Raumforderung, Lungenhypoplasie, Lungenvenenfehlmündung, ggf. weitere kardiale Anomalien
unilateraler Hydrothorax	Pleuraerguss ohne Nachweis einer ipsilateralen hyperechogenen Raumforderung, Lungenhypoplasie

2.21.12 Verlauf und Prognose

- Die Prognose von Sequester und CPAM ist exzellent, wenn kein Hydrops fetalis vorliegt. In 80 % der Fälle kommt es zu einer spontanen Regression im 3. Trimenon, die auch zur Komplettremission führen kann.
- Postnatal sind respiratorische Anpassungsschwierigkeiten selten. Trotzdem sollte die Entbindung in einem Zentrum mit Kinderklinik und Kinderchirurgie erfolgen. Selbst bei pränatal regredienten bzw. nicht mehr sichtbaren Befunden sollte eine Bildgebung (MRT oder CT) durchgeführt werden, da nur ca. 10 % der sonografisch nicht mehr nachweisbaren CPAM auch postnatal im CT nicht mehr nachweisbar sind.
- Bei symptomatischen Neugeborenen oder großen Befunden ist eine postnatale Resektion (meist mittels Lobektomie) indiziert. Rezidivierende Infektionen und ein, wenn auch sehr geringes, späteres Karzinomrisiko sind mögliche Komplikationen. Ob und wann bei asymptomatischen Neugeborenen und Kindern eine operative Sanierung durchgeführt werden sollte, wird unter Kinderchirurgen kontrovers diskutiert.

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [2] Gottschalk I, Berg C, Geipel A et al. Malformations of the thorax and abdomen. Gynäkologe 2016; 1–18

2.22 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Thorax: Hydrothorax

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.22.1 Steckbrief

Als „Hydrothorax“ wird eine Ansammlung von Flüssigkeit im Bereich des Thorax bezeichnet, die je nach Lokalisation in Pleura- oder Perikarderguss unterteilt werden kann. Ein Hydrothorax kann primär, aber auch sekundär im Rahmen anderer Erkrankungen oder im Rahmen eines generalisierten Hydrops fetalis mit unterschiedlichen Ursachen auftreten. Als isolierter Befund handelt es sich meist um einen Chylothorax.

2.22.2 Synonyme

- Pleuraerguss
- Perikarderguss
- Hydrothorax

2.22.3 Keywords

- Thorax
- Shunt
- Mediastinal-Shift
- Lungenhypoplasie
- Hydrops

2.22.4 Definition

- Uni- oder bilaterale Ansammlung von Flüssigkeit im Thorax

2.22.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- **Allgemein:** 1:3 000 Schwangerschaften
- **primärer Pleuraerguss:** 1:12 000 Lebendgeburten
- **sekundäre Ursachen:** 1:15 000 Lebendgeburten

Altersgipfel

- 2. Trimenon

Geschlechtsverteilung

- Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.

Prädisponierende Faktoren

- Aneuploidien, insbesondere Trisomie 21
- Zwerchfellhernie
- Lungensequester
- Lymphangiektasien

2.22.6 Ätiologie und Pathogenese

- Ein Hydrothorax kann primär oder sekundär im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten, ebenfalls im Rahmen eines generalisierten Hydrops fetalis unterschiedlicher Genese.
- Als isolierter Befund handelt es sich meist um einen Chylothorax.

2.22.7 Symptomatik

- **Bei der Mutter:**
 - meist symptomlos
 - selten Präeklampsiesymptomatik im Rahmen eines generalisierten Hydrops fetalis et placentae (sog. Mirror-Syndrom, Triple-Ödem oder Ballantyne-Syndrom)
- **beim Feten:** ggf. kardiale Dekompensation mit Ausbildung eines generalisierten Hydrops

2.22.8 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- Bestimmung von Lokalisation und Ausprägung des Ergusses
- Beurteilung eines Mediastinal-Shift
- Karyotypisierung
- Infektionsdiagnostik
- bei Zeichen der Herzinsuffizienz und/oder des Hydrops intrauterine fetale Therapie (Shunt-Einlage, Thorakozentese)

Anamnese

- Schwangerschaftsanamnese (Zeichen einer Infektion?)

Körperliche Untersuchung

- entfällt

Bildgebende Untersuchung

Sonografie

- Sonografisch stellt sich der Hydrothorax als echofreier (uni- oder bilateraler) Befund im Thorax dar (► Abb. 2.21).
- Beim Pleuraerguss umgibt die Flüssigkeit charakteristischerweise die Lungen und komprimiert diese.
- Beim Perikarderguss ist der Befund durch den Perikardbeutel abgegrenzt, die Lungen zeigen sich nach lateral oder dorsal verlagert.
- Die Unterscheidung zwischen einem primären und einem sekundären Pleuraerguss kann pränatal schwierig sein. Ein früher und ausgeprägter Pleuraerguss kann zu einer Lungenhypoplasie führen.

2.22.9 Differenzialdiagnosen

- Siehe dazu die Auflistung in ► Tab. 2.22.

2.22.10 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Bei Zeichen einer kardialen Dekompensation mit Hydrops steigt die fetale oder neonatale Morbidität stark an, sodass eine pränatale thorakoamniotische Shunt-Anlage erfolgen sollte.
- Eine Punktion bzw. Drainage kann sowohl zu diagnostischen als auch zu therapeutischen Zwecken durchgeführt werden. Manchmal wird die zugrundeliegende Ursache (z. B. Zwerchfellhernie, Lungensequester) erst nach einer Punktion deutlich.



Abb. 2.21 Bilateraler Hydrothorax. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

Tab. 2.22 Differenzialdiagnosen eines Hydrothorax.

Differenzialdiagnosen	Bemerkungen
Zwerchfellhernie	Mediastinal-Shift, Verlagerung von Magen, Darm, Milz und/oder Leber in den Thorax; selten auch Assoziation von Zwerchfellhernien mit einem Hydrothorax (vor allem anteriore Morgagni-Hernien)
Sequester	Mediastinal-Shift, hyperechogene Raumforderung im Thorax, ggf. Pleuraerguss
CPAM	Mediastinal-Shift, hyperechogene Raumforderung im Thorax, ggf. Pleuraerguss

CPAM = Cystic pulmonary Airway Malformation

2.22.11 Verlauf und Prognose

- Die postnatale Prognose ist abhängig vom Zeitpunkt der Entbindung sowie vom Ausmaß des Ergusses oder dem Vorliegen eines Hydrops.
- Eine pränatale Entlastungspunktion kurz vor der Entbindung kann eine bessere Ventilation der Lunge bewirken.
- Besteht bei der Geburt ein Hydroops fetalis, ist die neonatale Mortalität hoch.
- Der primäre Chylothorax ohne Hydroops hat eine gute Prognose.

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [2] Gottschalk I, Berg C, Geipel A et al. Malformations of the thorax and abdomen. Gynäkologie 2016; 1–18

2.23 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder des Gastrointestinaltrakts: Obstruktionen

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.23.1 Steckbrief

Obstruktionen (Stenose, Atresie) des Gastrointestinaltrakts können den Ösophagus, den Dünn- oder Dickdarm sowie den Anus betreffen. Nur ein Teil der Fehlbildungen wird pränatal diagnostiziert. Je proximaler die Obstruktion, desto häufiger und früher tritt ein begleitendes Polyhydramnion auf. Als weiteres Hinweiszeichen können sich dilatierte Darmschlingen finden. Die Therapie besteht in der nachgeburtlichen Operation.

2.23.2 Synonyme

- Stenose
- Atresie
- Obstruktion

2.23.3 Keywords

- Ösophagusatresie
- Duodenalatresie
- Dünndarmatresie
- Jejunalatresie
- Dickdarmatresie
- Analatresie

2.23.4 Definition

- Angeborener Verschluss des entsprechenden Darmabschnitts

2.23.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- **Ösophagusatresie:** 1:3000 Geburten
- **Dünndarmatresie:** 1:5000 Geburten
- **Dickdarmatresie:** 1:20 000 Geburten
- **Analatresie:** 1:2500 Geburten

Altersgipfel

- Kongenital
- Manifestation bei Geburt

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich verteilt

Prädisponierende Faktoren

- Genetische Prädisposition

2.23.6 Ätiologie und Pathogenese

- Die Ätiologie ist multifaktoriell:
 - **Ösophagusatresie:** im Rahmen von Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 18) oder komplexen Fehlbildungen (z. B. VATER-Assoziation),
 - **Duodenalatresie:** in ca. 30% der Fälle Assoziation mit Trisomie 21,
 - **Dünn- bzw. Dickdarmatresie:** Assoziation mit zystischer Fibrose in ca. 10% der Fälle,
 - **Analatresie:** im Rahmen von Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 18) oder komplexen Fehlbildungen (z. B. VATER-Assoziation).

2.23.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Unterscheidung in isoliert bzw. nicht isoliert
- Klassifikation der Ösophagusatresie nach Voigt in Abhängigkeit von der Höhe der Kontinuitätsunterbrechung und des Vorhandenseins einer tracheoösophagealen Fistel

2.23.8 Symptomatik

- Sonografie:
 - Magenfüllung bei Ösophagusatresie ohne Fistel nicht darstellbar
 - durchgehend geringe Magenfüllung: bei Ösophagusatresie mit Fistel
 - Polyhydramnion im späten 2. und 3. Trimenon, bei Ösophagusatresie ohne und mit Fistel, Dünndarmatresie
 - dilatierte Darmschlingen, ggf. Hyperperistaltik
 - Mekoniumperitonitis als Zeichen einer abgelaufenen Darmperforation (hyperechogener Darm, Aszites, intraabdominelle Verkalkungsherde)
 - Ileus bzw. Volvulus (massiv weitgestellte Darmschlingen, fehlende Peristaltik)

2.23.9 Diagnostik

- Die sonografische Darstellung einer Duodenalatresie zeigt ► Abb. 2.22.

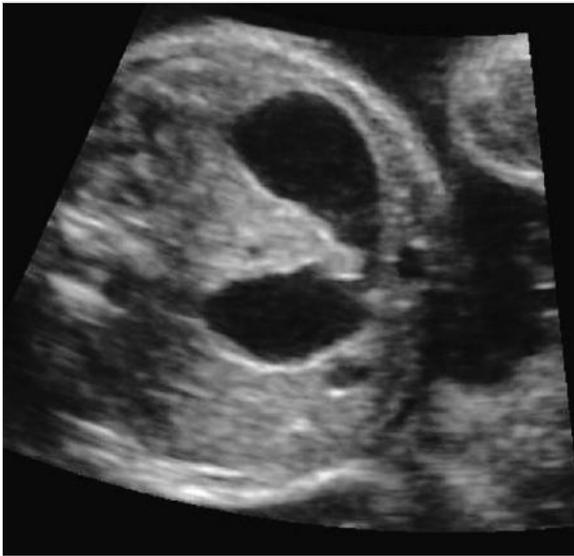


Abb. 2.22 So genannte Double Bubble bei Duodenalatriesie. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschall-diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- ggf. Karyotypisierung
- Beurteilung der Fruchtwassermenge
- Beurteilung von Weite und Peristaltik der Darmschlingen

Anamnese

- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- entfällt

2.23.10 Differenzialdiagnosen

- Differenzialdiagnostisch zu erwägende Krankheitsbilder zeigt ▶ Tab. 2.23.

2.23.11 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Amniondrainage bei klinisch symptomatischem Polyhydramnion
- Entbindung am Perinatalzentrum mit entsprechender Bildgebung
- kinderchirurgische Versorgung

Tab. 2.23 Differenzialdiagnose von Obstruktionen des Gastrointestinaltrakts.

Differenzialdiagnosen	Bemerkungen
Hypokinesesequenz	Bewegungsarmut, Kontrakturen, Magen gering gefüllt, Polyhydramnion
urogenitale Obstruktion	Hydronephrose, Hydroureter, bei unilateralem Befund normale Fruchtwassermenge
Gastroschisis	Defekt der vorderen Bauchwand, ggf. intra- oder extraabdominell erweiterte Darmschlingen, im 3. Trimenon häufig verminderte Fruchtwassermenge
Choledochuszyste	einkammerige Zyste im rechten Oberbauch, schon im frühen 2. Trimenon vorhanden
Ovarialzyste	einkammerige Zyste (echoarm oder auch echorich bei Einblutung oder Torsion)

2.23.12 Verlauf und Prognose

- Bei isolierten Befunden Überlebensrate von 95 %
- selten bei langstreckiger Darmnekrose Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms

Quellenangaben

- [1] Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschall-diagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010

2.24 Sonografisch festzustellende Krankheitsbilder der vorderen Bauchwand: Bauchwanddefekte

Annegret Geipel, Ulrich Gembruch, Christoph Berg

2.24.1 Steckbrief

Die beiden häufigsten Bauchwanddefekte sind die Gastroschisis und die Omphalozele. Beide Defekte sind pränatal gut diagnostizierbar. Während sich bei der Omphalozele die herniierten Bauchorgane in einem Bruchsack befinden, finden sich bei der Gastroschisis frei flottierende Darmschlingen im Fruchtwasser. Omphalozele kommen häufig im Rahmen komplexer Fehlbildungen oder syndromaler Erkrankungen vor. Die Therapie besteht in der nachgeburtlichen Operation.

2.24.2 Synonyme

- Bauchwanddefekt
- Bauchwandbruch
- Nabelbruch

2.24.3 Keywords

- Gastroschisis
- Laparoschisis
- Omphalozele

2.24.4 Definition

- Angeborener Verschlussdefekt der vorderen Bauchwand

2.24.5 Epidemiologie

Häufigkeit

- **Gastroschisis:** 1:3000 Geburten
- **Omphalozele:** 1:5000 Geburten

Merke

Aufgrund der Assoziation mit Trisomie 18 und 13 und deren hoher Spontanabortrate deutlich höhere Prävalenz der Omphalozele im 1. und 2. Trimenon.

Altersgipfel

- Kongenital
- Manifestation bei Geburt

Geschlechtsverteilung

- Bei beiden Geschlechtern gleich verteilt

Prädisponierende Faktoren

- Genetische Prädisposition

2.24.6 Ätiologie und Pathogenese

- Multifaktoriell:
 - *Gastroschisis:* Risikofaktoren maternales Alter unter 20 Jahre, Rauchen, Einnahme vasoaktiver Substanzen (z. B. Kokain)
 - *Omphalozele:*
 - Rauchen und Adipositas als Risikofaktoren
 - im Rahmen von Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 18) oder komplexen Fehlbildungen (z. B. OEIS-Komplex)

2.24.7 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Unterteilung in isoliert bzw. nicht isoliert

2.24.8 Symptomatik

- Sonografie:
 - *Gastroschisis:*
 - rechts neben dem Nabelschnuransatz gelegener Bauchwanddefekt
 - Darstellung von im Fruchtwasser frei flottierenden Darmschlingen
 - ggf. Erweiterung intraabdomineller Darmanteile
 - ggf. reduzierte Fruchtwassermenge im 3. Trimenon
 - selten Nekrose des extraabdominellen Darmanteils bis hin zum sog. Vanishing Bowel
 - *Omphalozele:*
 - medianer Bauchwanddefekt
 - Darstellung hernierter Organe (Magen, Darm, Leber) in einem Bruchsack

2.24.9 Diagnostik

- Ein Beispiel für eine Gastroschisis ist in ► Abb. 2.23 zu sehen.

Diagnostisches Vorgehen

- Sonografische Feindiagnostik (isolierte bzw. komplexe Fehlbildung) zur Prognoseeinschätzung
- ggf. Karyotypisierung
- Beurteilung der Fruchtwassermenge
- Beurteilung von Weite und Peristaltik der Darmschlingen
- regelmäßige Biometrie und Doppler-Sonografie, um eine fetale Wachstumsretardierung zu erkennen

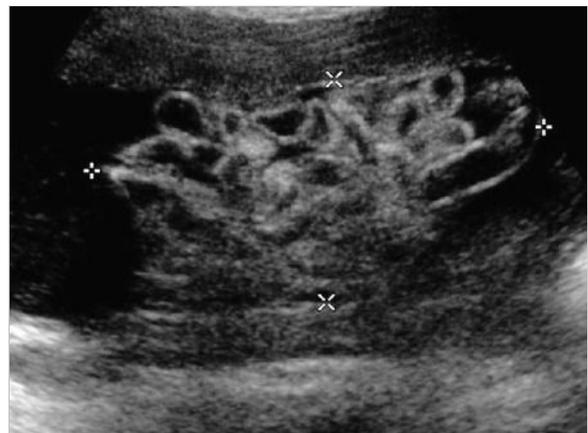


Abb. 2.23 Gastroschisis. (Quelle: Geipel A, Gembruch U, Berg C. Pränatale Ultraschalldiagnostik. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S, Hrsg. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010)