

Pränatale Ultraschall-Untersuchungen: Gesundheitsrisiko für die Kinder?

Em Prof. Dr. Otwin Linderkamp, Universität Heidelberg, Arzt für Kinder- und Jugendmedizin

1. Vorbemerkungen

Am 9. August 2006 erschien im Deutschen Ärzteblatt ein Bericht mit dem Titel „Pränataldiagnostik: Ultraschall bringt wandernde Neurone auf Irrwege“. Eine Studie der renommierten Arbeitsgruppe von Pasko Rakic hatte bei Mäusefetten gezeigt, dass Ultraschall mit einer Intensität, die der einer B-mode Untersuchung entspricht, zu deutlichen Migrationsstörungen der fetalen Neuronen führte. Dieses Ergebnis führte zu Diskussionen in vielen Fachzeitschriften, aber auch in der Laienpresse.

Neue Techniken verbreiten sich nicht selten weltweit, ohne dass die Sicherheit vor der Einführung ausreichend untersucht und bewertet wurde. So war die Einführung der Röntgenstrahlen in die Medizin ein großartiger Fortschritt, hat aber durch den z.T. leichtsinnigen Einsatz in der Diagnostik und Therapie viele Schäden und Todesfälle verursacht. In Großbritannien verstarben mehrere hundert Kinder an Leukämien und soliden Tumoren, deren Mütter während der Schwangerschaft in den Jahren 1943-1965 Röntgendiagnostik unterzogen wurden. Besonders hoch war das Risiko im 1. Trimester. Nachdem das Risiko bekannt war, wurde die vorgeburtliche Röntgendiagnostik eingeschränkt und das Risiko zu kindlichen Krebserkrankungen sank deutlich ab [Bithel & Stewart 1975].

In den letzten Jahrzehnten hat die Häufigkeit einer Reihe von schweren Erkrankungen im Kindesalter erheblich zugenommen. Hierzu gehören Krebserkrankungen, Autismus und hyperkinetische Störungen (s. 4.). Die Zunahme von Erkrankungen kann auf verbesserter Diagnostik oder häufigerer Wahrnehmung beruhen, aber auch Folge neuer Umweltrisiken wie die allgemeine Anwendung von pränataler US-Diagnostik sein.

Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit hat deshalb die Analyse „Machbarkeit von Studien zur schädigenden Wirkung von diagnostischem Ultraschall in der Schwangerschaft auf die Gesundheit der Nachkommen“ in Auftrag gegeben [Blettner et al. 2003]. In den Schlussfolgerungen der Analyse heißt es: „In der heutigen Situation, in der die Ultraschallexposition schwangerer Frauen zunimmt, die technische Entwicklung der Ultraschallgeräte fortschreitet und Sicherheitsaspekte eher vernachlässigt werden, verdient die Frage nach der Sicherheit der Nachkommen bei Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft verstärkte Aufmerksamkeit.“

Grundsätzlich sollte vor allgemeiner Anwendung einer neuen Medizintechnik ähnlich wie bei Medikamenten eine Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen und die Unbedenklichkeit ausreichend nachgewiesen sein. Biologische Wirkungen wie Vibration und Erwärmung der Gewebe waren bei der Einführung der medizinischen US-Diagnostik bekannt und werden seit den 30er Jahren sogar therapeutisch genutzt (z.B. zur Knochenneubildung und Durchblutungsförderung) [Nyborg 2001].

Die in den 70er Jahren eingeführte pränatale US-Diagnostik wurde durchaus wissenschaftlich begleitet. Sie erfolgte jedoch zunächst mit relativ geringer Energie und wurde überwiegend nur in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft eingesetzt. Die US-amerikanische FDA setzte die maximale Intensität einer einzelnen pränatalen US-Untersuchung 1985 auf 46 mW/cm² fest, erhöhte diese 1987 auf 94 mW/cm² und 1992 sogar auf 720 mW/cm² [Miller 2008], ohne ausreichende Forschung zur Sicherheit der erhöhten Strahlungsintensität für die Mutter und das Kind abzuwarten. Der höhere Grenzwert sollte die Anwendung neuer Techniken mit höherer Energie-Abgabe (z.B. Doppler-US) ermöglichen.

Für die vorliegende Stellungnahme zur Sicherheit der pränatalen US-Diagnostik für das Kind erfolgte eine umfangreiche Analyse von Datenbanken (PubMed, Cochrane reviews) und Übersichtsarbeiten. In 35 von insgesamt 39 analysierten epidemiologischen Studien erfolgte die pränatale US-Diagnostik von 1968-1992 und in nur 4 Studien nach 1992, dem Jahr der drastischen Erhöhung der maximal empfohlenen Intensität einer pränatalen US-Untersuchung

in den USA. In nur 3 der 39 Studien erfolgte die US-Diagnostik bereits im 1. Trimenon. Da seit 1992 US mit zunehmend höherer Energie (M-mode, Doppler-US) und im besonders kritischen 1. Trimenon angewendet wird, spiegeln die vorliegenden Studien die gegenwärtige Situation nur unvollkommen wider. Kaum eine Schwangere verlässt heute nach der ersten Untersuchung die frauenärztliche Praxis ohne ein Ultraschallbild ihres Kindes. „Baby watching“, von einigen Autoren zum Bindungsaufbau mit dem Kind empfohlen, führt zu besonders langen Untersuchungszeiten.

2. Diskutierte Ursachen von Gesundheitsrisiken durch pränatalen Ultraschall

Diagnostischer US wird wie hörbarer Schall durch mechanische Schwingungen mit Frequenzen >18 kHz erzeugt. Die resultierende oszillierende Druckwelle verursacht Vibrationen im untersuchten Gewebe. Durch Reibung wird die US-Energie gedämpft und in Wärme umgewandelt. Gewebeschäden können durch direkte mechanische Wirkung oder durch Temperaturanstieg entstehen [Stratmeyer et al. 2008, Kollmann et al. 2013]. Mechanische Effekte und Temperaturanstieg hängen von der Intensität, der Frequenz und Einwirkzeit des US und den Absorptions-Eigenschaften der Gewebe ab [Kollmann et al. 2013]. Die von der US-amerikanischen FDA festgelegte maximale US-Intensität einer einzelnen Untersuchung von 720 mW/cm^2 kann bei bewegten Bildern (M-Mode/4D) oder Doppler-US-Diagnostik während einer einzigen Untersuchung über die Grenze von 720 mW/cm^2 steigen [Abramowicz 2013]. Zeitdauer und Häufigkeit der Untersuchungen hängen erheblich von der Erfahrung des Untersuchers ab. Bei Unsicherheit und unklaren Befunden dauern Untersuchungen länger und werden häufiger wiederholt.

Die einwirkende Energie hängt somit ab von der:

1. Untersuchungsart (B-Mode, 3D, 4D/M-mode, Doppler)
2. Zeitdauer der einzelnen Untersuchung
3. Häufigkeit der Untersuchungen

Mechanische und thermische Effekte von Ultraschall

- *Mechanische Vibrationen*: Die von US ausgehenden Vibrationen im Gewebe führen zu Dehnung, Scherung und Kompression einzelner Zellen und Gewebe, die feinste Verletzungen bis zu Einrissen verursachen können. Neben direkt wirkenden mechanischen Kräften spielt das mechanische Drehmoment, das zu Rotation von Zell- und Gewebselementen führen kann, eine wesentliche Rolle bei der mechanischen Belastung durch Vibrationen. Besonders empfindlich gegenüber mechanischer Belastung sind die Gewebe des Embryos im 1. Trimenon, die – insbesondere im Gehirn - durch relativ lockere Verbindung der Zellen charakterisiert sind [Linderkamp et al. 2009].
- *Blasenbildung („Cavitationen“)*: Blasen bilden sich, wenn luftgefüllte Atemwege und Därme getroffen werden. Pränatal enthalten diese Organe keine Luft. Aber auch in Flüssigkeiten gelöste Gase können durch die mechanische Energie Blasen bilden. Die Gasblasen werden durch US-Wellen zu raschen Pulsationen angeregt, die wiederum zu Destruktion von Gewebe führen können [Church & Miller 2007].
- *Vermehrte Bildung von Radikalen*: Als Folge von mechanischer Zellverletzung oder Temperatur-Erhöhung entstehen vermehrt Sauerstoff-Radikale, die wiederum Zellen oder Zellbestandteile zerstören können. Veränderungen von DNA in Genen werden als Auslöser von Störungen der fetalen Programmierung mit entsprechenden Langzeitrisiken diskutiert [Aiken & Lees 2012].
- *Temperaturanstieg* $>1,0^\circ\text{C}$ sollte vermieden werden; ein Anstieg $>2,0^\circ\text{C}$ gilt als kritisch [Harris et al. 2016]. Bei ungeborenen Nagetieren verursachte ein US bedingter Anstieg der Körpertemperatur auf $40\text{-}41^\circ\text{C}$ Fehlbildungen und Minderwuchs [Jensh & Brent 1999]. In Modellversuchen mit Spektral- und Farb-Doppler-Sonographie stieg die Gewebe-Temperatur nach nur 1 Minute um bis zu $4,5^\circ\text{C}$ [Helmy et al. 2015], d.h. in den kritischen Bereich an. Temperaturanstieg $\geq 38,3^\circ\text{C}$ von Frauen im 1. Trimenon über 24 Stunden erhöhte das Risiko der Kinder zu Fehlbildungen signifikant [Graham et al. 1998].

Akustische Belastung

US ist nicht hörbar, löst aber Vibrationen aus, die lokal zu hörbaren Geräuschen führen können. In einem Modellversuch wurde die Entstehung von hörbarem Schall in einer Stärke von 100 Dezibel und höher nachgewiesen. Besonders hoch war der Schallpegel bei Anwendung von Farb-Doppler- und M-Mode-US [Fatemi et al. 2005]. Während pränataler Doppler-US-Untersuchungen wurden die Kinder vermehrt motorisch unruhig [Fatemi et al. 2001]. Schallverstärkung entsteht insbesondere in Knochennähe [Stratmeyer 2008]. Schallstärken >90 Dezibel gelten als gefährliche Stressauslöser für Frühgeborene [Linderkamp 2005]. Unklar ist, ob US beim ungeborenen Kind tatsächlich zu Schallempfinden führt [Abramowicz 2012].

3. Wirkungen von pränatalem Ultraschall auf Tiere und Zellkulturen

Zahlreiche Untersuchungen der Wirkungen von pränatalem US wurden bei Tieren durchgeführt. Da die Organentwicklung bei allen Säugetieren ähnlich verläuft, lassen sich Ergebnisse von Tierexperimenten durchaus auf den Menschen übertragen. Überdies sind viele Experimente an Menschen nicht durchführbar. Bei der Einführung neuer Medikamente verlassen wir uns ja ebenfalls auf tierexperimentelle Untersuchungen.

Folgende Schädigungen wurden bei pränatale Anwendung von US bei Tieren gefunden:

- Bei Mäusen wurde die Migration von Hirnzellen durch US in Abhängigkeit von der Expositionszeit gestört (nach 1 Stunde 11% der Neuronen) [Ang et al. 2006].
- Im Hippocampus des Gehirns (wichtig für Gedächtnis und Lernen) von Ratten fanden sich nach pränatalem US weniger Nervenzellen [Suresh et al. 2008]. Entsprechend waren Gedächtnis und Lernfähigkeit der Ratten vermindert.
- Die Schädigung des Hippocampus entstand bei Anwendung höherer US-Intensität von 106 mW/cm², nicht aber bei einer US-Intensität von 7,6 mW/cm² [Li et al. 2015].
- Pränatale US-Exposition von Ratten über mehrere Stunden führte zu einer signifikanten Verschlechterung der Blut-Hirn-Schranke, besonders im Kleinhirn [Yang et al. 2012].
- Männliche Mäuse waren nach pränatalem US weniger sozial im Umgang mit bekannten und aktiver in Gegenwart von fremden Mäusen [McClintic et al. 2014]. Diese Verhaltensänderungen ähnelten denen bei Autismus und Hyperaktivität.
- In der Leber fetaler Ratten führte Doppler-US zu Zellzerstörung (Apoptose) [Pellicer et al. 2011].
- Diagnostischer US verursachte bei Tieren biochemische Veränderungen wie Anregung des Knochenwachstums, vermehrte NO-Aktivität, gesteigerte Produktion von „Fibroblast Growth Factor“ und „Brain Derived Neurotrophic Factor“ [Williams & Casanova 2010]. Die Bedeutung dieser Effekte von US für das ungeborene Kind ist bislang unklar. Dies gilt auch für die Entstehung von sog. Cavitationen (Blasenbildung) durch US [Abramowicz 2013].
- Ungünstige Folgen von pränatalem US entstehen bei Ratten und Mäusen, wenn die Einwirkung in einer besonders sensiblen Phase der Entwicklung stattfindet, bei Mäusen am Tag 14-16 nach der Befruchtung [Rao et al. 2006].
- US erleichtert Herpesviren das Eindringen in kultivierte Nierenzellen von Affen [Shintana et al. 2011].
- Das Wachstum von Amnion-Zellkulturen wurde durch Doppler-US mit einer Intensität ≥ 240 mW/cm² gehemmt [Maeda et al. 1986].

4. Epidemiologische Daten zu Risiken von pränatalem Ultraschall für die Kinder

Besonders gefürchtet sind Auswirkungen pränataler Eingriffe auf die Entwicklung des Gehirns. Viele tierexperimentelle und klinische Untersuchungen befassen sich daher mit Einflüssen von pränatalem US auf das Gehirn und die Entwicklung. Als Phasen der kritischen Hirnentwicklung werden insbesondere die ersten 16 Wochen nach der Konzeption gesehen. In dieser Zeit werden 200 Milliarden Hirnzellen (Neuronen) gebildet, die ebenfalls in dieser Phase zu ihren bleibenden Funktionsorten auswandern (Migration) [Linderkamp et al. 2009, Linderkamp 2017]. Die Migration der Neuronen ist besonders störanfällig. Fehler der Migration können u.a. zu Intelligenzminderung, Autismus und Hyperaktivität führen.

Die „*triple hit hypothesis*“ („Drei-Faktoren-Hypothese“) wurde für das Entstehen von Autismus formuliert [Casanova 2007], lässt sich aber auf andere zerebrale Schäden und Funktionsstörungen des ungeborenen Kindes übertragen:

- Es besteht eine genetische Veranlagung für die Entstehung der Gesundheitsstörung
- Das Gehirn befindet sich in einer kritischen Phase der Entwicklung
- Äußere aus der Umwelt stammende Faktoren wirken in dieser Phase (z.B. Ultraschall)

Zur Frage möglicher negativer Folgen von pränatalem US für die Kinder wurden insgesamt 39 epidemiologische Studien in der Literatur gefunden, die überwiegend in Skandinavien, Australien und in den USA durchgeführt wurden. Die meisten Studien erfolgten retrospektiv, nur wenige prospektiv randomisiert. Die Schwäche retrospektiver Studien liegt u.a. darin, dass Daten häufig unvollständig, falsch oder gar nicht dokumentiert oder von den befragten Personen vergessen wurden. Bei Erkrankungen der Kinder kommt die Sorge von Mitschuld hinzu (z.B. Fragestellung: „Erhöht früher US das Risiko zu Autismus, ADHS oder Tumoren?“). Prospektive Studien verlieren an Aussagekraft, wenn viele Probanden von Beginn an die Teilnahme ablehnen oder im Verlauf abbrechen. Im Folgenden werden überwiegend seit 2000 erschienene Arbeiten berücksichtigt.

Geburtsgewicht und Wachstum

Eine australische Studie verglich das Geburtsgewicht von Kindern, die pränatal einmal mit US (18 Wochen) ohne Doppler bzw. mehrmals mit US (18, 24, 28, 34, 38 Wochen) einschl. Doppler-US untersucht wurden. Das Körpergewicht der Kinder mit intensiver pränataler US-Diagnostik war bei der Geburt geringer als bei den Kindern mit einmaliger Untersuchung. Die Unterschiede waren aber mit 1-8 Jahren nicht mehr vorhanden [Newnham et al. 2004]. Eine italienische Studie verglich im Jahr 2004 geborene Kinder, die pränatal 3-mal bzw. 9-mal und öfter US-Diagnostik erhielten. Das Geburtsgewicht der häufig untersuchten Kinder war im Mittel 121,5 g niedriger [Bellieni et al. 2005].

Autismus-Spektrum-Erkrankungen (ASD)

- Die *Häufigkeit von ASD* hat in den USA von 0,2% im Jahr 1995 auf 1,5% 2012 zugenommen [Weintraub 2011, Christensen et al. 2016]. Das Vorkommen in Deutschland ist nicht bekannt. Nach Weintraub sind 40% der Zunahme von ASD durch häufigere Diagnosen und 46% durch neue Umweltfaktoren zu erklären. Zu diesen Umweltfaktoren könnte die zunehmende Anwendung von US zählen.
- Nach der „*triple hit hypothesis*“ entsteht Autismus durch das Zusammenwirken genetischer Veranlagung und äußerer Faktoren während der kritischen Phase der Gehirnentwicklung in den ersten 20 Wochen der Schwangerschaft [Casanova 2007].
- In *Tierexperimentellen Untersuchungen* führte pränataler US zu Veränderungen des Verhaltens junger männlicher Mäuse, die dem Autismus des Menschen ähneln [McClintic et al. 2014].
- *Prospektive randomisierte Studie von einmalig bzw. intensiv untersuchten Frauen* [Stoch et al 2012]: In der o.g. (Geburtsgewicht) australischen Studie wurden Frauen entweder nur einmal mit 18 Wochen oder mehrmals einschl. Doppler untersucht. ASD trat bei 0,8% der einmalig und bei 0,6% der intensiv untersuchten Kinder auf. Autistische Wesenszüge wurden bei 13% bzw. 11% im Alter von 19-20 Jahren beobachtet.
- *Prospektive randomisierte Studie zum Einfluss der ersten US-Untersuchung* [Höglund Carlsson et al. 2016]: In einer schwedischen Studie (1999-2003) erfolgte die erste pränatale US-Untersuchung bei 14.726 Schwangeren mit 12-14 Wochen und bei 14.726 mit 15-18 Wochen. In beiden Gruppen entwickelten 1,2% ein ASD.
- *Retrospektive Fall-Kontroll-Studie* [Grether et al. 2010]: 362 Kinder mit ASD wurden mit 393 Kindern ohne ASD verglichen. Die Kinder wurden in Krankenhäusern einer Versicherung (Kaiser Permanente) von 1995-1999 geboren und behandelt. Pränatale US-Untersuchungen (ohne Doppler) erfolgten während des 1., 2. und 3. Trimenons bei Kindern mit und ohne ASD ähnlich häufig. Kritisiert wird an dieser Studie, dass das Gestationsalter bei vielen Kindern nur grob geschätzt und nur 29% (ASD) bzw. 27% der Kinder im 1. Trimenon untersucht wurden [Williams & Casanova 2010].

- *Einfluss von genetischer Veranlagung und US auf den Schweregrad von ASD* [Webb et al. 2016]: Retrospektiv entwickelten Jungen mit ASD und ASD-typischer genetischer Veränderung ausgeprägtere Störungen des verbalen IQ, des sozial-affektiven Verhaltens und der Neigung zu repetitivem Verhalten, wenn eine pränatale US-Untersuchung im 1. Trimenon erfolgte – im Vergleich zu Jungen mit ASD und des gleichen genetischen Risikos ohne frühe US-Untersuchung.

Links-Händigkeit („Nicht-Rechts-Händigkeit“)

Salvesen (2011) analysierte drei skandinavische Studien zum Einfluss von 1979-1987 durchgeführten pränatalen US-Untersuchungen (Gestationsalter 15-20 Wochen) auf die Häufigkeit von „Nicht-Rechtshändigkeit“ von insgesamt 8.865 Kindern im Alter von 8-14 Jahren. Die Häufigkeit stieg bei den Jungen in der US-Gruppe um 20%, bei den Mädchen um 10% an. Besonders ausgeprägt war die Wirkung von pränatalem US bei Jungen, wenn die Diagnostik vor 19-22 Schwangerschaftswochen erfolgte (Jungen +30%, Mädchen +6%). Im 1. Trimenon wurde in Skandinavien bis 1987 nur selten pränatale US-Diagnostik durchgeführt.

Kognitive Entwicklung und Verhaltensstörungen

Die Kinder der unter „Geburtsgewicht“ und „Autismus“ genannten australischen Studie (eine US-Untersuchung vs. 5 Untersuchungen mit 18-38 Wochen plus Doppler) wurden während der ersten 8 Jahre nach der Geburt bezüglich ihrer kognitiven Entwicklung und ihres Verhalten untersucht [Newnham et al. 2004]. Entwicklungsstörungen (Denver-Test) waren bei den intensiv untersuchten Kindern mit 3 Jahren (26 vs. 22%), Verhaltensstörungen (einschl. hyperkinetischen Störungen) mit 5 Jahren – nicht signifikant - häufiger (22 vs. 20%). Neurologische Entwicklung, Sprech- und Sprachfähigkeit waren in beiden Gruppen gleich. Die Inzidenz von hyperkinetischen Störungen (ADHS) wurde nicht separat mitgeteilt.

Eine schwedische Studie verglich kognitive Fähigkeiten von 1973-1978 geborenen Männern im Alter von 18 Jahren (Untersuchung der Wehrdiensttauglichkeit), deren Mütter in Kliniken versorgt wurden, die bereits pränatale US-Untersuchungen (ab der 17. Woche) durchführten oder nicht. Nach pränataler US-Untersuchung war das Risiko zu „suboptimaler“ Intelligenz erhöht (Odds ratio 1,28) [Kieler et al. 2005]. Die Schwäche der Studie liegt darin, dass die Ergebnisse durch regionale und soziale Unterschiede beeinflusst sein können.

In einer weiteren schwedischen Studie wurden schwangere Frauen zwischen 1985 und 1987 randomisiert einer Gruppe mit (15 Schwangerschaftswochen) oder ohne pränatale US-Untersuchung zugeordnet [Ståhlberg et al. 2009]. Im Alter von 15-16 Jahren waren die Schulleistungen nach pränatalem US geringfügig (nicht signifikant) schlechter als bei den Schülerinnen und Schülern ohne US.

Gehör und Sehfähigkeit

Norwegische und schwedische Studien von Kindern, die pränatal 1979-1981 bzw. 1985-1987 mit US untersucht wurden, ergaben keinen Einfluss auf das Gehör und die Sehfähigkeit [Salvesen 2007]. Die o.g. australische Studie (US einmal mit 18 Wochen vs. mehrmals) ergab im Alter von 20 Jahren keinen Einfluss der pränatalen US-Intensität auf die Sehfähigkeit und Optik der Augen [Forward et al. 2014].

Schizophrenie und andere Psychosen

In Schweden wurden zwischen 1973-1978 geborene Kinder unterteilt nach pränataler Versorgung und Geburt in Kliniken, die bereits pränatale US-Diagnostik durchführten (ab 18 Wochen) oder nicht [Ståhlberg et al. 2007]. Bei Männern stieg das Risiko zur Entwicklung einer Schizophrenie nach pränatalem US um 58%, bei Frauen um 26% an (keine Unterschiede bei anderen Psychosen). Die Aussage ist aber begrenzt, da regionale und soziale Unterschiede eine wesentliche Rolle spielen können.

Leukämien und Hirntumoren

Von 1993 bis 2011 hat die Häufigkeit von Leukämien im Kindesalter um 27%, von Hirntumoren um 52% zugenommen [Robert-Koch-Institut 2015].

Eine schwedische Studie zum Einfluss von pränatalen US-Untersuchungen in den Jahren 1973-1989 ergab keine Zunahme des Risikos von Lymphatischer oder Myeloischer Leukämie [Naumburg et al. 2000], eine weitere schwedische Studie (pränataler US 1975-1984) keine Zunahme von kindlichen Hirntumoren [Ståhlberg et al. 2008], eine US-amerikanische Studie keinen Anstieg des Risikos zu Akuter lymphatischer Leukämien von 1989-1992 geborenen Kindern [Shu et al. 2002]. Frühere, von Salvesen [2007] analysierte Studien, zeigten ebenfalls kein erhöhtes Risiko von malignen Erkrankungen nach pränatalem US. Allerdings erfolgten die pränatalen US-Untersuchungen mit Schallintensitäten von maximal 94 mW/cm² und nicht im 1. Trimenon.

5. Basis- und Fehlbildungs-Ultraschalluntersuchungen

In den „Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung“ sind drei pränatale Basis-US-Untersuchungen mit 8-11, 18-21 und 28-31 Schwangerschaftswochen vorgesehen. Die im Internet publizierten Perinatalerhebungen 2015 der deutschen Bundesländer zeigen, dass im Jahr 2015 90% der schwangeren Frauen an der 1. Basis-US-Untersuchung, 96% an mindestens drei und 22% an mehr als fünf US-Untersuchungen teilnahmen. Über 40% wurden mit Doppler-US untersucht.

Die 1. *Basis-US-Untersuchung* mit 8-11 Wochen dient der Beurteilung der Vitalität und körperlichen Integrität des Kindes, der Zahl der Embryonen, der Lage des Kindes, der Chorion- und Amnionverhältnisse und der Biometrie (Größenmessungen) des Kindes zur Überprüfung des Gestationsalters. Die Biometrie im 1. Trimenon verbessert die Datierung gegenüber dem 2. Trimenon (14-20 Wochen) im Mittel nur um 3 Tage [Doubilet 2013].

Die 2. *Basis-US-Untersuchung* mit 18-21 Wochen ist in vielen Ländern Teil der Schwangerenvorsorge. Sie dient der Größenbestimmung des Kindes und geburtshilflichen Parametern wie Fruchtwassermenge und Plazentalokalisation und kann durch die von vielen Frauen gewünschte Fehlbildungsdiagnostik ergänzt werden, „durch einen besonders qualifizierten Untersucher“.

Die 3. *Basis-US-Untersuchung* mit 28-31 Woche ist zwar ebenfalls in vielen Ländern Teil der Schwangerenvorsorge, aber nicht unumstritten. Sie verbessert die Diagnose von Mangelentwicklung und Übergewicht gegenüber der US-Untersuchung im 2. Trimenon, nicht aber die Diagnose von Fehlbildungen [Skråstad et al. 2011]. Die Häufigkeit perinataler Komplikationen von Mutter und Kind wird dagegen nicht geringer [Bricker et al. 2015]. Dies gilt auch für Doppler-US [Alfirevic et al. 2015]. Andere Untersucher fanden sogar Nachteile von US-Diagnostik im 3. Trimenon, da fehlerhafte Schätzungen des kindlichen Gestationsalter zu vorzeitiger Entbindung und Frühgeburt führen können [Kullinger et al. 2016].

Sonographie zur *Fehlbildungs-Diagnostik* wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (2016) nur einmal als erweiterte Diagnostik mit 18-21 Wochen „durch einen besonders qualifizierten Untersucher“ genannt. Fehlbildungsdiagnostik mit 11-14 Wochen ist prinzipiell möglich, aber mit hoher Unsicherheit belastet. So werden ausgeprägte Fehlbildungen wie Anencephalie zwar in der Regel durch erfahrene Untersucher entdeckt, andere wie Spina bifida, Mikrocephalie, Lungen-, Darm- oder Nierenfehlbildungen sind dagegen häufig noch nicht sichtbar [Syngelaki et al. 2011, Rossi & Prefumo 2013, Rempen et al. 2016]. Daher wird frühe Fehlbildungsdiagnostik oftmals mit 18-21 Wochen wiederholt [Syngelaki et al. 2011, Waller et al. 2013]. Auch die US-Untersuchung der Nackentransparenz mit 11-14 Wochen als Hinweis auf eine Trisomie wird nicht als primäres Screening sondern als Ergänzung bei positiven Bluttests empfohlen, da diese aussagefähiger sind [Conner 2015, Spaggiari et al. 2016]. In England erhielten 2014 97% der Frauen US-Fehlbildungsdiagnostik [Henderson 2017].

Da die *Sicherheit* pränataler US-Diagnostik für das 1. Trimenon nicht ausreichend belegt und die Aussage der frühen Untersuchung begrenzt ist, wird in einigen Ländern wie Großbritannien, Kanada und Schweden die pränatale US-Diagnostik im 1. Trimenon nicht allgemein empfohlen [Eurocat 2010, Chitayat et al. 2011]. US-Diagnostik im 2. Trimenon gilt

als sicher für das Kind; alle epidemiologischen Studien schließen Untersuchungen im 2. Trimenon ein. Die Sicherheit von US-Diagnostik im 3. Trimenon ist weniger gut belegt, da für diese Zeit weniger Studien vorliegen.

Die Sicherheit von häufigeren und langdauernden US-Untersuchungen ist jedoch für keine Phase der Schwangerschaft durch Studien bewiesen. Im 1. Trimenon besteht ein hohes Risiko infolge der Unreife des Gehirns. Im 3. Trimenon ist das Risiko zu unbemerkten lokalen Temperaturerhöhungen besonders hoch [Miller et al. 2002]. Echokardiographie einschließlich Farb-Doppler in den Händen von Geübten wird selbst im 1. Trimenon als risikoarm angesehen [Nemesku et al. 2015], durch Studien belegt ist dies aber nicht.

6. Unsicherheit von Fehlbildungs-Ultraschall-Diagnostik

In der Patienteninformation des Gemeinsamen Bundesausschusses wird als „Nebenwirkung“ von pränataler Ultraschall-Diagnostik ausdrücklich auf die Möglichkeit von unsicheren und Fehldiagnosen hingewiesen:

- 1) „Der Ultraschall kann auf Entwicklungsstörungen hinweisen, obwohl sich das Kind normal entwickelt“
- 2) „Das Ergebnis der Ultraschalluntersuchung ist unauffällig, obwohl das Ungeborene gesundheitliche Probleme oder Fehlbildungen hat.“

Weiter heißt es: „Ein Ultraschall kann aber auch schaden, wenn er unklare Ergebnisse oder Auffälligkeiten zeigt. Dies kann Ängste oder Sorgen auslösen...“

Diese Nebenwirkung von pränataler US-Diagnostik wird durch mehrere Studien bestätigt. So wurde gezeigt, dass sog. „weiche Zeichen“ (*soft markers*) von Fehlbildungen zu erheblichen Störungen der Mutter-Kind-Beziehung führen können, auch wenn sie sich später als harmlos erweisen [Viaux-Savelon et al. 2012].

Das Dilemma besteht darin, dass über 80% der Frauen bereits von der 1. Basis-US-Untersuchung die Aussage erwarten, dass ihr Kind gesund ist und keine Fehlbildungen aufweist [Bricker et al. 2002, Gudex et al. 2006, Georgsson Öhman & Waldenström 2008]. Weitere Erwartungen wie Bestätigung der Schwangerschaft und Geschlecht des Kindes werden in unserem Kulturraum seltener geäußert. Fehlbildungsdiagnostik ist aber nicht das Ziel der 1. Basis-US-Untersuchung. Die Frauen müssen daher bis zu 10 Wochen nach der ersten US-Untersuchung warten, bevor sie erfahren, ob bei ihrem Kind Fehlbildungen bestehen. Der von den Eltern ausgehende Druck zusammen mit neuen technischen Möglichkeiten (wie dem Vaginal-US) führt dazu, dass die betreuenden FrauenärztInnen zunehmend häufiger frühzeitige Fehlbildungsdiagnostik veranlassen, die häufig später wiederholt werden muss. Hierdurch erklärt sich ein Teil der erheblichen Zunahme der Frauen, die mehr als fünf US-Untersuchungen erhalten [Syngelaki et al. 2011].

7. Medizinisch nicht indizierte Ultraschall-Untersuchungen

Nicht medizinisch indiziert sind pränatale US-Untersuchungen, die weder für die Frau noch das Kind medizinisch sinnvoll sind. Hierzu gehören US-Untersuchungen, die allein der Geschlechtsbestimmung oder der Betrachtung des Kindes („Baby Watching“) und der Herstellung von Bildern und Videos des Kindes dienen („Unterhaltungs-US“, „Baby TV“) [Harder 2007, Merz 2008, Abramovisz 2010, Brezinka 2010]. Es ist üblich geworden, im Rahmen der Basis-US-Untersuchungen einzelne Bilder des Kindes auszudrucken und der Frau mitzugeben. Hiergegen ist nichts einzuwenden, zumal einzelne US-Bilder die Bindung der Eltern an das Kind erleichtern können [Boukydis 2006]. Die Sichtbarkeit des Kindes im US-Bild lässt für viele Frauen, besonders aber die Partner, Freunde und Verwandte die Existenz des Kindes realer werden. 3D-Darstellungen des Kindes haben wiederum einen stärkeren Effekt als 2D-Bilder, da 3D das Kind detaillierter darstellt [Ji et al. 2005]. 3D-Bilder werden auch häufiger Freunden und Verwandten gezeigt. Hierdurch kann die Frau jedoch ihre natürliche Fähigkeit verlieren, direkten Kontakt zu ihrem ungeborenen Kind aufzunehmen und

schon vor der Geburt feinfühlig auf ihr Kind zu reagieren.

Einige Eltern bedrängen die FrauenärztInnen regelrecht, US-Darstellungen ihres Kindes in im monatlich oder noch häufiger zu wiederholen (Brezinka 2010). In den USA gibt es bereits private Zentren für pränatalen US, die diese Wünsche gegen Bezahlung bedienen („Baby-View Centers“). Auch in Deutschland wird nicht-medizinischer US als Igeleistung – also gegen Bezahlung - durchgeführt [Harder 2007].

Der nächste Schritt des „Baby-Fernsehens“ ist schon eingeläutet: Eine in Brasilien entwickelte Virtual-Reality-Technik, die 3D-US- und MRT-Bilddaten des Kindes zu dreidimensionalen (3D) Modellen verarbeitet, ermöglicht mit einer Virtual-Reality-Brille das Kind detailliert und von allen Seiten zu betrachten, begleitet vom Herzschlag des Kindes [Werner et al. 2017].

8. Zusammenfassende Bewertung der Risiken von pränatalem Ultraschall

Ausweitung der pränatalen Ultraschall-Diagnostik in den letzten Jahrzehnten

- 1) Neue Techniken zur Fehlbildungsdiagnostik (Transvaginaler US, Doppler-US)
- 2) Wunsch der Eltern, ihr Kind zu sehen und zu beobachten („Baby Watching“, „Baby-TV“)

Die Fortschritte der Ultraschall-Diagnostik von Fehlbildungen sind eindrucksvoll, haben aber wesentlich zu der Ausweitung medizinischer pränataler Ultraschall-Anwendung geführt. Allein 2016 wurden in der Zeitschrift Ultraschall in der Medizin drei Arbeiten zur verbesserten pränatalen Diagnose von Klumpfuß [Gat et al. 2016], Balkenfehlbildungen des Gehirns [Rüland et al. 2016] und sogar von Katarakt der Augen [Ashwal et al. 2016] veröffentlicht. Hinzu kommen Ultraschall-Darstellungen auf Wunsch der Eltern bei fehlendem Bewusstsein möglicher Strahlenbelastung des Kindes bei Eltern wie Anwendern.

Risiken von Ultraschall-Anwendungen für das Kind

Mechanische und thermale Effekte: Vibration und Entstehung von Blasen (Cavitationen) durch Ultraschall können unmittelbar zu Zerstörung von Geweben führen. Temperaturanstieg von Geweben erhöht das Risiko zu Fehlentwicklungen im Gehirn. Besonders risikoreich sind das 1. Trimenon (fehlende bis geringe Durchblutung) und das 3. Trimenon (Knochenbildung).

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Ultraschall das Risiko zu Fehlentwicklungen des Gehirns erhöht. Störung der Wanderung (Migration) von Hirnzellen (Neuronen), Abnahme der Hirnzellen im Hippocampus („Gedächtniszentrum“), Verschlechterung der Blut-Hirn-Schranke, von Gedächtnis und Lernfähigkeit, vermehrtes Auftreten von Verhaltensstörungen wurden bei Tieren nach pränatalem Ultraschall beobachtet. In Zellkulturen wurde das Wachstum von Zellen gehemmt, das Eindringen von Herpesviren erleichtert.

Epidemiologische Untersuchungen der Auswirkungen von Ultraschall auf Kinder: Die meisten Studien zeigten keine Langzeitwirkungen von pränatalem Ultraschall. Allerdings untersuchten 35 von 39 Studien Auswirkungen von pränataler Ultraschall-Exposition bis 1992, dem Jahr der drastischen Erhöhung der maximal empfohlenen Intensität einer pränatalen Untersuchung in den USA von 94 auf 720 mW/cm². Nur 3 von 39 Studien untersuchten Kinder mit Ultraschall-Exposition im 1. Trimenon, der besonders empfindlichen Phase der Organbildung.

Besonders hohe Risiken durch Ultraschall im 1. und 3. Trimenon

Im 1. Trimenon (bis 12 Wochen) besteht das höchste Fehlbildungsrisiko durch Einwirkung von Schadstoffen, da in dieser Zeit die Organe des Kindes gebildet werden. Die für die Entwicklung wichtige Wanderung neu gebildeter Gehirnzellen im 1. Trimenon reagiert besonders empfindlich auf Ultraschall. Hierdurch erklärt sich das hohe Risiko zu Fehlbildungen des Gehirns von Tieren durch Ultraschall in dieser Entwicklungsphase und das erhöhte Risiko zu Autismus-Symptomen bei Kindern mit genetischer Veranlagung zu Autismus.

Im 3. Trimenon (25-40 Wochen) werden große Teile des Stirnhirns (präfrontaler Cortex) gebildet, das u.a. für Aufmerksamkeit, Handlungsplanung und Sozialverhalten verantwortlich ist. Die gesunde Entwicklung dieser Funktionen wird z.B. durch mütterlichen Stress gestört. Die Verknöcherung der Schädelknochen erhöht das Risiko zu Blasenbildung und Erwärmung

von Hirngewebe in unmittelbarer Nähe zu den Knochen. Nicht hörbarer Ultraschall kann durch Knochenleitung mit >100 Decibel hörbar werden.

Verharmlosung der Wirkungen von pränatalem Ultraschall

Die Zunahme der pränatalen Ultraschall-Diagnostik ist auch Folge der verbreiteten Auffassung, Ultraschall sei (im Gegensatz zu Röntgenstrahlen) harmlos. So heißt es in einer Empfehlung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) [zitiert nach Abramovic 2010]: „Obgleich es keinen Hinweis gibt, dass physikalische Effekte von Ultraschall dem Kind schaden können, sollte lässiger Umgang mit Ultraschall besonders während der Schwangerschaft vermieden werden.“ Solche verharmlosenden Äußerungen fördern die Tendenz, medizinischen wie nicht-medizinischen Ultraschall in der Schwangerschaft auszuweiten. Die geringen Kenntnisse vieler US-Anwender über allgemeine Sicherheitsstandards von Ultraschall-Geräten und der besonderen Risiken im 1. Trimenon [Houston 2011] sind wohl auch Folge der Bagatellisierung von pränatalem Ultraschall.

Wiederholt sich der Leichtsinns des Umgangs mit Röntgenstrahlen?

Prof. Brezinka von der Univ.-Frauenklinik Innsbruck zieht Parallelen zwischen der unkontrollierten Anwendung von Röntgenstrahlen 1900 und dem unkontrollierten fetalen Ultraschall im Jahr 2000 (Brezinka 2010). Auch Röntgenbilder wurden ohne Kenntnis oder Beachtung von Nebenwirkungen zunehmend breiter für Diagnostik, aber auch als „Erinnerungsfotos“ angefertigt und hierdurch viel Unheil angerichtet. Wenn auch Folgen von Ultraschall in gleichem Ausmaß wie durch Röntgenstrahlen nicht zu erwarten sind, könnte sich die jetzige Strahlenbelastung durch pränatalen Ultraschall durchaus als risikoreich herausstellen. Der kontinuierliche Anstieg der Strahlenbelastung durch pränatalen Ultraschall in den letzten Jahrzehnten könnte zum parallelen Anstieg der Häufigkeit von Erkrankungen wie Autismus und kindlichen Krebserkrankungen beigetragen haben. Begleitende experimentelle und epidemiologische Studien zu Auswirkungen von pränatalem Ultraschall sind schon vor Jahren durch das Bundesministerium für Umwelt gefordert worden [Blettner et al. 2003], aber leider ohne Erfolg.

Recht auf umfassende Information und Selbstbestimmung der Frau

Da die Unbedenklichkeit von pränataler US-Diagnostik nicht gesichert ist, sollten die Frauen vor jeder Untersuchung detailliert über Nutzen und Risiken aufgeklärt werden, auch wenn die Risiken selten sind oder nur bei Tieren gezeigt wurden („informed consent“). Dies gilt besonders für Ultraschall-Diagnostik mit unsicherer Indikation bei erhöhtem Risiko für das Kind (Fehlbildungsdiagnostik im 1. Trimenon). Nicht eindeutig medizinisch indizierter Ultraschall sollte als unerlaubter Eingriff bewertet werden. Dies gilt besonders für Ultraschall-Darstellungen, die allein der Unterhaltung und der Vorzeigbarkeit von Fotos und Videos des Kindes dienen.

Verneinung und Verharmlosung möglicher Folgen von pränatalem Ultraschall für das ungeborene Kind verstoßen gegen das Selbstbestimmungsrecht der Frau. Gerade bei gut informierten Frauen kann dies zu Misstrauen gegenüber der gesamten Perinatalmedizin führen. Der Wunsch mancher Frauen und ihrer Partner, Schwangerschaft und Geburt ohne Hebamme und Arzt durchzustehen, ist sicher eine extreme und besonders gefährliche Folge der Sorge, dass ihnen ungewünschte Techniken aufgezwungen werden.

Empfehlungen

- Pränatale Ultraschall-Diagnostik sollte streng den sog. ALARA-Prinzipien folgen („as low as reasonably achievable“- „so gering wie vernünftigerweise erreichbar“). D.h., pränataler Ultraschall darf nur nach gesicherter Indikation, so selten und so kurz wie möglich und mit der geringsten Strahlenbelastung erfolgen.
- Im 1. Trimenon sollte Ultraschall nur bei besonderer Indikation durchgeführt werden.
- Die Intensität der einzelnen Ultraschall-Untersuchung sollte – solange keine ausreichenden Studien von Kindern vorliegen – auf 106 mW/cm² (Hemmung der Neuronenbildung im Hippocampus) oder 240 mW/cm² (Hemmung der Zellteilung von Amnionzellen) begrenzt werden [Pooh et al. 2016].

- Vor jeder pränatalen Ultraschall-Diagnostik wird die Frau umfassend über Nutzen und Risiken für sich selber und das Kind informiert.
- Erinnerungsfotos und -videos des Kindes sollten nur im Rahmen der diagnostischen Ultraschalluntersuchung gewonnen werden (Merz 2008).
- Werbung für pränatalen Ultraschall sollte unterbleiben oder zumindest Hinweise auf Risiken für Kind und Mutter enthalten.
- Wissenschaftliche Studien zur Sicherheit von pränatalem Ultraschall besonders im 1. und 3. Trimenon sollten öffentlich gefördert werden.
- Die Anwendung von pränatalem Ultraschall – früher, häufiger, länger, stärker – verschiebt das Risiko-Nutzen-Verhältnis zur Zeit zunehmend in Richtung Risiko. Dieser gefährliche Weg muss und kann im Interesse unserer Kinder aufgehalten werden, ohne auf die wirklichen medizinischen Vorteile der pränatalen Ultraschall-Diagnostik zu verzichten.

Literatur

1. Abramowicz JS (2008) Fetal thermal effects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med* 27:541-559
2. Abramowicz JS (2010) Nonmedical use of ultrasound: bioeffects and safety risks. *Ultrasound Med Biol* 36:1213-1220
3. Abramowicz JS et al. (2012) Ultraschall in der Geburtshilfe: Kann der Fötus Ultraschallwellen hören und die Hitze spüren? *Ultraschall Med* 33:215-217
4. Abramowicz JS (2013) Benefits and risks of ultrasound in pregnancy. *Sem Perinatol* 37:295-300
5. Alfirevic Z et al. (2015) Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Res* CD001450
6. Aiken CE, Lees CC (2012) Long-term effects of in utero Doppler ultrasound scanning – A developmental programming perspective. *Med Hypotheses* 78:539-541
7. Ang ESB et al. (2006) Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *PNAS* 103:12903-12910
8. Ashval E et al. (2016) Prenatal ultrasonographic diagnosis of cataract: In utero manifestation of cryptic disease. *Ultraschall Med* (online)
9. Bellieni CV et al. (2005) Is an excessive number of prenatal echographies a risk for fetal growth? *Early Hum Dev* 81:689-693
10. Bithel JF, Stewart AM (1975) Prenatal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford survey. *Br J Cancer* 31: 271-287
11. Blettner M et al. (2003) Machbarkeit von Studien zur schädigenden Wirkung von diagnostischem Ultraschall in der Schwangerschaft auf die Gesundheit der Nachkommen. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit: Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz.
12. Boukydis Z (2006) Ultrasound consultation to reduce risk and increase resilience in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1094:268-271
13. Brezinka C (2010) Nonmedical use of ultrasound in pregnancy: ethical issues, patients' rights and potential misuse. *Ultrasound Med Biol* 36:1233-1236
14. Bricker L et al. (2015) Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Res* CD001451
15. Casanova MF (2007) The neuropathology of autism. *Brain Pathol* 17:422-433
16. Chitayat D et al. (2011) Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 33:736-750
17. Christensen DL et al. (2016) Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. US Department of Health and Human Services. *MMWR Surveill Summ* 65:1-23
18. Church CC, Miller MW (2007) Quantification of risk from fetal exposure to diagnostic ultrasound. *Progr Biophys Mol Biol* 93:331-353
19. Conner P (2015) First trimester contingent testing with either nuchal translucency or cell-free DNA. Cost efficiency and the role of ultrasound dating. *Acta Obstet Gynecol Scand* 94:368-375
20. Doubilet PM (2013) Should a first trimester dating scan be routine for all pregnancies? *Semin Perinatol* 37:307-309
21. EUROCAT (2010) Prenatal screening policies in Europe. www.eurocat.ulster.ac.uk (10.01.2017)
22. Fatemi M et al. (2001) Fetal stimulation by pulsed diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med* 20:883-889
23. Fatemi M et al. (2005) Characteristics of the audio sound generated by ultrasound imaging systems. *J Acoust Soc Am* 117:1448-1455
24. Forward H et al. (2014) Multiple prenatal ultrasound scans and ocular development: 20-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 44:166-170
25. Gat I et al. (2016) Prenatal brain imaging in isolated vs. complicated club foot: A cohort study. *Ultraschall Med* 37:591-597
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013) Patienteninformation. Ich bin schwanger. Warum werden allen schwangeren Frauen drei Basis-Ultraschalluntersuchungen angeboten? www.g-ba.de (08.01.2017)
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016) Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. www.g-ba.de (08.01.2017)
28. Georgsson Öhman S, Waldenström U (2008) Second trimester routine ultrasound screening: expectations and experiences in a nationwide Swedish sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32:15-22
29. Graham JM, Edwards MJ, Edwards MJ (1998) Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. *Teratology* 58:209-221
30. Grether JK et al (2010) Antenatal ultrasound and risk of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 40:238-245

31. Gudex C et al. (2006) Why women want prenatal ultrasound in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27:145-150
32. Harder Y (2007) Baby-Fernsehen als IGEL: Abrechnungs- und haftungsrechtliche Aspekte. *Frauenarzt* 44:405-407
33. Harris GR et al. (2016) Comparison of thermal safety practice guidelines for diagnostic ultrasound exposures. *Ultrasound Med Biol* 42:345-357
34. Helmy S et al. (2015) Measurement of thermal effects of Doppler ultrasound: an in vitro study. *PlosOne* 10:e013717
35. Henderson J (2017) Change over time in women's views and experiences of maternity care in England, 1995-2014: A comparison using survey data. *Midwifery* 44:35-40
36. Höglund Carlsson L et al. (2016) Prenatal ultrasound and childhood autism: long-term follow-up after a randomized controlled trial of first- vs second-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48:285-288
37. Houston LE et al. (2011) Ultrasound is safe ... right? Resident and maternal-fetal medicine fellows knowledge regarding obstetric ultrasound safety. *J Ultrasound Med* 30:21-27
38. Jensch RP, Brent RL (1999) Intrauterine effects of ultrasound: animal studies. *Teratology* 59:240-251
39. Ji EK et al. (2005) Effect of ultrasound on maternal-fetal bonding: a comparison of two- and three-dimensional imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:473-477
40. Kieler H et al. (2005) Does prenatal sonography affect intellectual performance? *Epidemiology* 16:304-310
41. Kieler H (2007) Epidemiologic studies on adverse effects of prenatal ultrasound – which are the challenges? *Progr Biophys Molecular Biol* 93:301-308
42. Kollmann C et al. (2013) Ultraschall Emissionen: Thermische (TI) und mechanische (MI) Indizes. *Ultraschall Med* 34:422-434
43. Kullinger M et al. (2016) Effects of ultrasound pregnancy dating on neonatal morbidity in late preterm and early term male infants: a register-based cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 16:335
44. Li P et al. (2015) Prenatal exposure to ultrasound affects learning and memory in young rats. *Ultrasound Med Biol* 41:644-653
45. Linderkamp O (2005) Umgebung des Frühgeborenen in der Intensivstation. In: Frank C, Linderkamp O, Pohlandt F: Frühgeborene optimal ernähren und pflegen. Kirchheim, Mainz, S. 142-151
46. Linderkamp O et al. (2009) Time table of normal foetal brain development. *Int J Prenat Perinat Psychol Med* 21:4-16
47. Linderkamp O (2017) Gehirnentwicklung und frühe Förderung. In: Evertz K, Janus L, Linder R (Hrsg) Lehrbuch der Pränatalen Psychologie. Mattes Heidelberg (in Druck)
48. Maeda K et al. (1986) Experimental studies on the suppression of cultured cell growth curves after irradiation with CW and pulsed ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 33:186-193
49. McClintic AM et al. (2014) Mice exposed to ultrasound in utero are less social and more active in social situations relative to controls. *Autism Res* 7:295-304
50. Merz E (2008) 3D/4D-Ultraschall in der Geburtshilfe – Babyfernsehen ohne Diagnostik? *Ultraschall Med* 29:156-158
51. Miller DL (2008) Safety insurance in obstetrical ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR* 29:156-164
52. Miller MW et al. (2002) Hyperthermic teratogenicity, thermal dose and diagnostic ultrasound during pregnancy: implications of new standards on tissue heating. *Int J Hyperthermia* 18:361-384
53. Naumberg E et al. (2000) Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukemia: case-control study. *BMJ* 320:282-283
54. Nemesku D et al. (2015) Safety indices during fetal echocardiography at the time of first trimester scan are machine dependent. *PlosOne* 10:e0127570
55. Newnham P (2004) Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 364:2038-2044
56. Nyborg WL (2001) Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: general review. *Ultrasound Med Biol* 27:301-333
57. Pellicer B et al. (2011) Ultrasound bioeffects in rats: quantification of cellular damage in the fetal liver after pulsed Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37:643-648
58. Pooh RK et al. (2016) 3D/4D sonography – any safety problem. *J Perinat Med* 44:125-129
59. Rao S et al. (2006) Gestational stage sensitivity to ultrasound. Effect on postnatal growth and development of mice. *Birth Defects Res* 76:602-608
60. Rempen A et al. (2016) Qualitätsanforderungen an die Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft (DEGUM-Stufe I) zwischen 4+0 und 13+6 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med* 37:579-583
61. Robert-Koch-Institut (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012 Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

62. Rossi AC, Prefumo F (2013) Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol* 122:1160-1167
63. Rüländ AM et al. (2016) Prenatal diagnosis of anomalies of the corpus callosum over a 13-year period. *Ultraschall Med* 37:598-603
64. Salvesen KA (2007) Epidemiological prenatal ultrasound studies. *Progr Biophys Mol Biol* 93:295-300
65. Salvesen KA (2011) Ultrasound in pregnancy and non-right handedness: meta-analysis of randomized studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38:267-271
66. Shintani M et al. (2011) Effect of ultrasound on herpes simplex virus infection in cell culture. *Virology* 446:446-451
67. Shu XO et al. (2002) Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:177-185
68. Skråstad RB et al. (2013) A randomized controlled trial of third-trimester routine ultrasound in a non-selected population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92:1353-1360
69. Spaggiari E et al. (2016) Impact of including or removing nuchal translucency measurement on the detection and false-positive rates of first-trimester Down syndrome screening. *Fetal Diagn Ther* 40:214-218
70. Ståhlberg K et al. (2007) Prenatal ultrasound scanning and the risk of schizophrenia and other psychoses. *Epidemiology* 18:577-582
71. Ståhlberg K et al. (2008) Prenatal ultrasound and the risk of childhood brain tumour and its subtypes. *Br J Cancer* 98:1285-1287
72. Ståhlberg K et al. (2009) Prenatal ultrasound exposure and children's school performance at age 15-16: follow-up of a randomized controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34:297-303
73. Stoch YK et al. (2012) Are prenatal ultrasound scans associated with the autism phenotype? Follow-up of a randomized controlled trial. *J Autism Dev Disord* 42:263-270
74. Stratmeyer ME et al. (2008) Fetal ultrasound. Mechanical effects. *Ultrasound Med* 27:597-605
75. Suresh R et al. (2008) Effect of diagnostic ultrasound during the fetal period on learning and memory in mice. *Ann Anatomy* 190:37-45
76. Syngelaki A et al. (2011) Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 31:90-102
77. Viaux-Savelon et al. (2012) Prenatal ultrasound screening: false positive soft markers may alter maternal representations and mother-infant interaction. *PlosOne* e30935
78. Waller SA et al. (2013) Incidence of fetal anomalies after incomplete anatomic surveys between 16 and 22 weeks. *Ultrasound Q* 29:307-312
79. Webb SJ et al. (2016) Severity of ASD symptoms and their correlation with the presence of copy number variations and exposure to first trimester ultrasound. *Autism Res* (online)
80. Weintraub K (2011) The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature* 479:22-24
81. Werner H et al. (2017) Combination of ultrasound, magnetic resonance imaging and virtual reality technologies to generate immersive fetal 3D visualizations during pregnancy for fetal medicine studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* (online)
82. Williams EL, Casanova MF (2010) Potential teratogenic effects of ultrasound on corticogenesis: Implications for autism. *Med Hypotheses* 75:53-58
83. Yang FY et al. (2012) Prenatal exposure to diagnostic ultrasound impacts blood-brain barrier permeability in rats. *Ultrasound Med Biol* 38:1051-1057