Pränataldiagnostik am genetikum

ein Einblick in die Statistik

Die gesamte Pränaldiagnostik hat in der Vergangenheit einen wichtigen Stellenwert in der Schwangerenbetreuung eingenommen. Am genetikum wurden in den letzten 20 Jahren über 55.000 Fruchtwasserproben und mehr als 2.000 Chorionzottenbiopsien analysiert.

In der Pränataldiagnostik haben sich in den letzten Jahren enorme Fortschritte sowohl im Bereich der Sonografie als auch in der humangenetischen Diagnostik vollzogen, was zu einer Reihe von gravierenden Veränderungen führte.

Moderne Ultraschalldiagnostik

Insbesondere die technische Entwicklung der Ultraschallgeräte mit einer zunehmend besseren Bildgebung und hochauflösenden Farbdopplergeräten ermöglichen eine sehr präzise Diagnostik, die bis vor wenigen Jahren noch undenkbar war. Auf Grund dieser Entwicklung entscheiden sich viele Frauen, auch im Alter von über 35 Jahren, bei sonografisch unauffälligen Befunden immer häufiger gegen eine invasive Pränataldiagnostik. Gerade die zunehmende Bedeutung des Ersttrimester-Screening, bei dem durch die Messung der Nackentransparenz in Kombination mit der Bestimmung von PAPP-A und ß-hCG im mütterlichen Blut eine Risikokalkulation insbesondere auf das Vorliegen einer Trisomie 21 durchgeführt wird, hat zu diesem Trend beigetragen.

Amniozentesen am genetikum

Die oben genannte Entwicklung konnte auch am genetikum festgestellt werden. Denn in den letzten Jahren ist die Anzahl an Amniozentesen rückläufig, was nur in geringem Maße auf die sinkenden Geburtenzahlen zurückzuführen ist. Insgesamt zeigten 3 % der Amniozentesen eine auffällige Chromosomenanalyse (siehe Abb. 1). Gleichzeitig hat sich der Anteil der auffälligen Chromosomenbefunde im Rahmen einer Amniozentese innerhalb der letzten 8 Jahre fast verdoppelt (siehe Abb. 2). Sind beim Ersttrimester-Screening oder bei der Feinultraschalluntersuchung Auffälligkeiten festzustellen, werden als weitergehende diagnostische Hilfen zur Abklärung häufig eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese durchgeführt.

Während bei der Chorionzottenbiopsie und Amniozentese früher im Wesentlichen numerische Chromosomenaberrationen abgeklärt wurden, kann heute durch neue Methoden in der humangenetischen Diagnostik das gesamte Genom immer detaillierter bis auf die Ebene einzelner Erbanlagen abgeklärt werden.

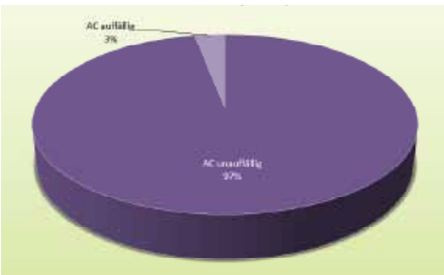

Abb. 1: Anteil auffälliger und unauffälliger Amniozentesen am genetikum in den Jahren 1993 bis 2010, N=52397

array-CGH

In diesem Zusammenhang spielt insbesondere die pränatale array-CGH, mit der chromosomale Mikrodeletionen und -duplikationen erfasst werden können, eine immer größere Rolle. Gerade dann, wenn Auffälligkeiten im Ultraschall entdeckt werden und die konventionelle Chromosomenanalyse einen unauffälligen Befund ergibt, wird unter Berücksichtigung der entsprechenden Kriterien eine array-CGH empfohlen. Bei Hinweisen auf syndromspezifische Auffälligkeiten im Ultraschall kann auch eine Einzelgendiagnostik, z. B. auf ein Noonan-Syndrom, eine Achondroplasie, eine Cystische Fibrose, eine Osteogenesis imperfecta oder eine Thanathophore Dysplasie indiziert sein.

Indikationen für die Amniozentese

Die Indikationen „auffälliger Ultraschallbefund“ und „auffälliges Ersttrimester-Screening“ zur Durchführung der Amniozentese haben zugenommen und machten in den letzten 4 Jahren zusammen durchschnittlich einen Anteil von 16 %, mit steigender Tendenz, aus.

Nach wie vor ist das „erhöhte mütterliche Alter“ mit 65 % immer noch die Hauptindikation für eine Amniozentese und somit das wesentliche Kriterium für die invasive Pränataldiagnostik, auch unabhängig von der Ultraschalluntersuchung.

Jedoch hat eine Analyse von Trisomie-21-Befunden (n=115) der letzten 4 Jahre gezeigt, dass in 36 % der Fälle das „erhöhte mütterliche Alter“ bei gleichzeitig unauffälligem Ultraschall die Indikation für die Amniozentese war (siehe Abb. 4).

array-CGH

Die array-CGH gewinnt in der Pränataldiagnostik, insbesondere bei auffälligen Ultraschallbefunden, eine zunehmende Bedeutung zur Abklärung von chromosomalen Mikrodeletionen und Duplikationen.

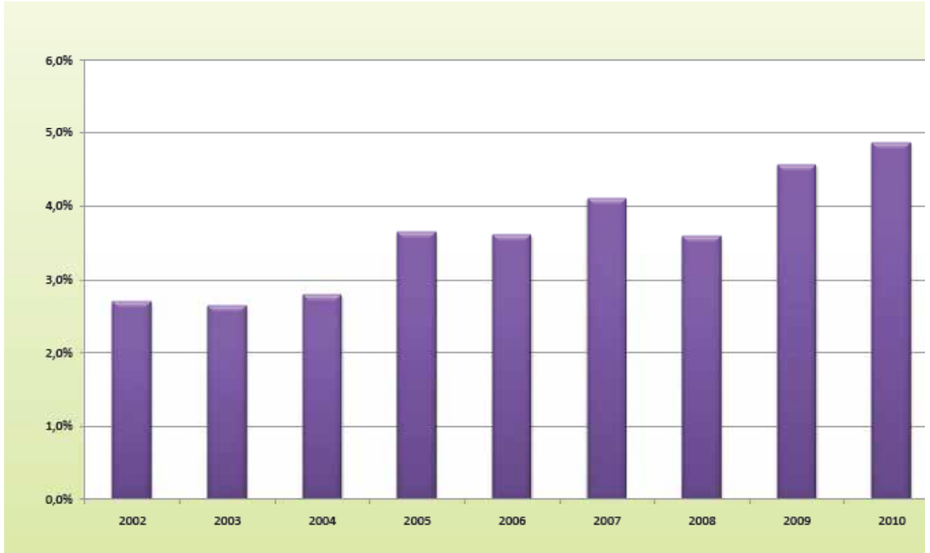

Abb. 2: Anteil auffälliger Amniozentesen am genetikum in den Jahren 2002 bis 2010

Auffällige Befunde

Betrachtet man die Verteilung der Ergebnisse der auffälligen Befunde, so wird deutlich, dass die Trisomie 21 mit einem Anteil von 33 % unter den Chromosomenaberrationen zwar im Gesamten betrachtet die häufigste Auffälligkeit darstellt, dennoch machen alle anderen chromosomalen Auffälligkeiten zusammen ein Anteil von 67 % aus (siehe Abb. 5).

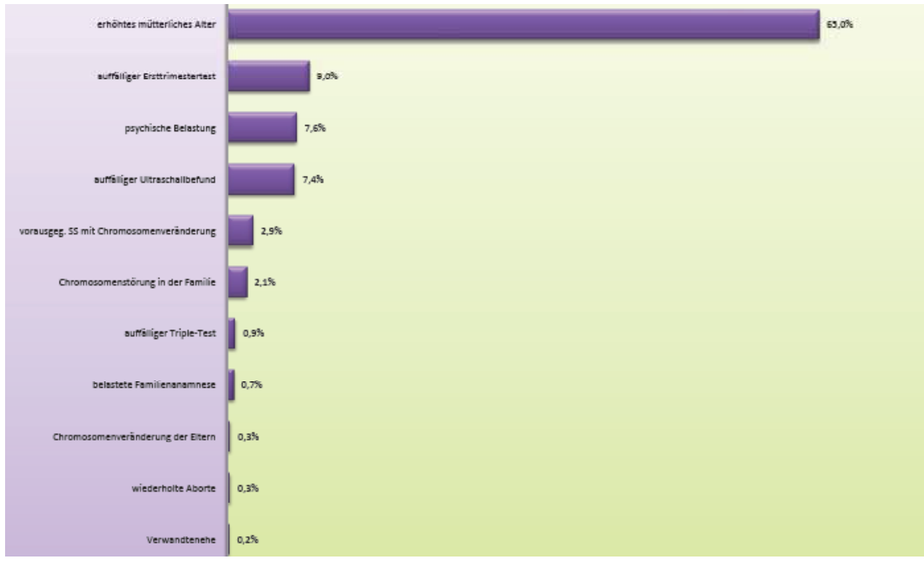

Abb. 3: Indikationen zur Amniozentese am genetikum in den Jahren 2007 bis 2010

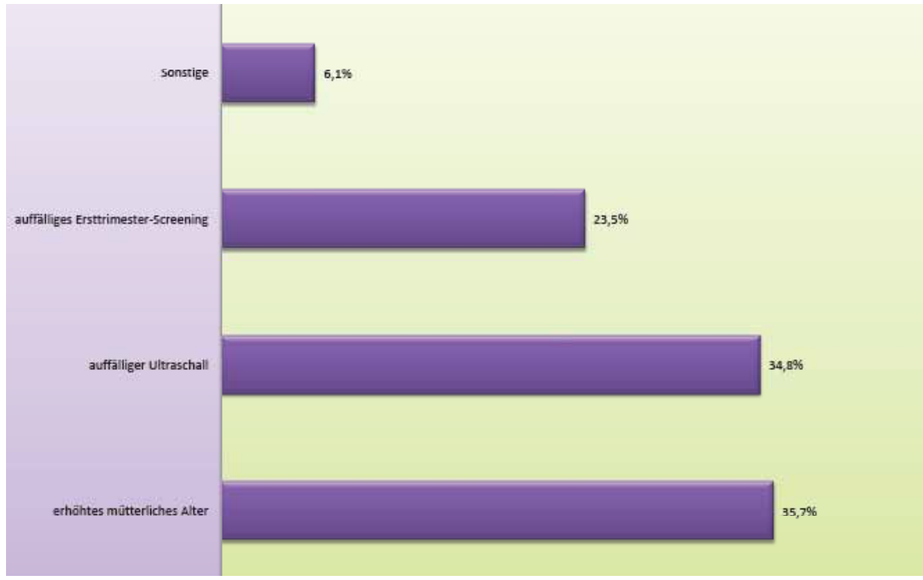

Abb.4: Indikationen zur Amniozentese bei Trisomie-21-Befunden am genetikum in den Jahren 2007 bis 2010

Hierdurch wird deutlich, dass die invasive Pränataldiagnostik nicht primär nur ein „Screening“ auf das Down-Syndrom ist.

Chorionzottenbiopsie

Die Befunde der Chorionzottenbiopsien zeigten mit 21 % erwartungsgemäß eine deutlich höhere Rate an chromosomalen Auffälligkeiten im Vergleich zu den Amniozentesen (3 %).

Auch für die Chorionzottenbiopsie gelten im Wesentlichen die gleichen Aussagen bezüglich der Auswirkungen, die durch die Fortschritte in der Ultraschalltechnik und die neuen Möglichkeiten in der humangenetischen Diagnostik erzielt werden. Allerdings spielt hier insbesondere der frühere Zeitpunkt der Untersuchung eine Rolle. Gerade durch die enormen Fortschritte bei der Ultraschalltechnik können heute schon in einer sehr frühen Schwangerschaft Details und auch Auffälligkeiten

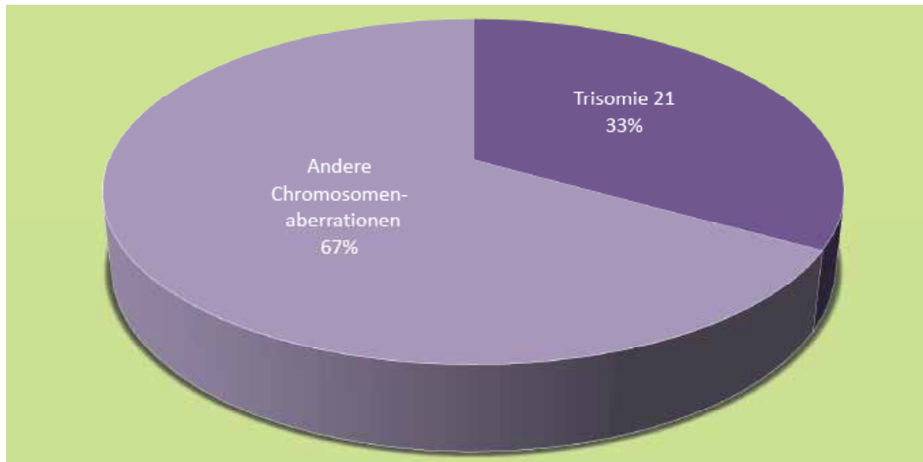

Abb. 5: Anteil der Trisomie-21-Befunde in der Amniozentese am genetikum in den Jahren 1993 bis 2010, N=1514

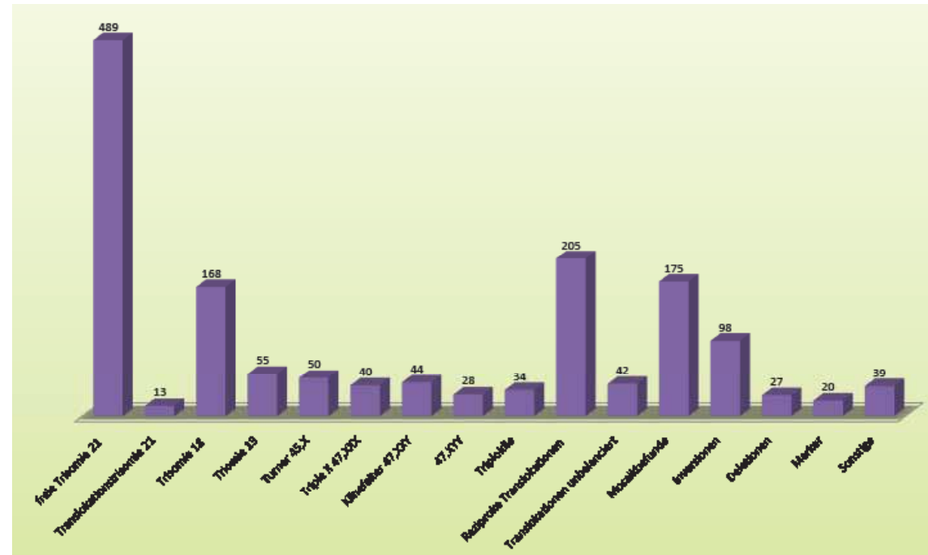

Abb. 6: Verteilung der auffälligen Amniozentese-Befunde am genetikum in den Jahren 1993 bis 2010

beim Feten festgestellt werden. Werden schon früh sonografische Abweichungen festgestellt, wird häufiger eine Chorionzottenbiopsie, die schon ab der 11. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden kann, empfohlen. Dabei werden u. a. auch chromosomale Auffälligkeiten entdeckt, die teilweise kurze Zeit später in einer Fehlgeburt enden und im Rahmen einer Amniozentese nicht erfasst worden wären.

An dieser Stelle sei ergänzend darauf hingewiesen, dass die Chorionzottenbiopsie die Methode der Wahl ist, um pränatale molekulargenetische Untersuchungen zur Abklärung von monogenetischen Erkrankungen, wie z. B. der Cystischen Fibrose, dem Fragilen-X-Syndrom oder einer spinalen Muskeldystrophie, durchzuführen.

Petra Freilinger
Karl Mehnert

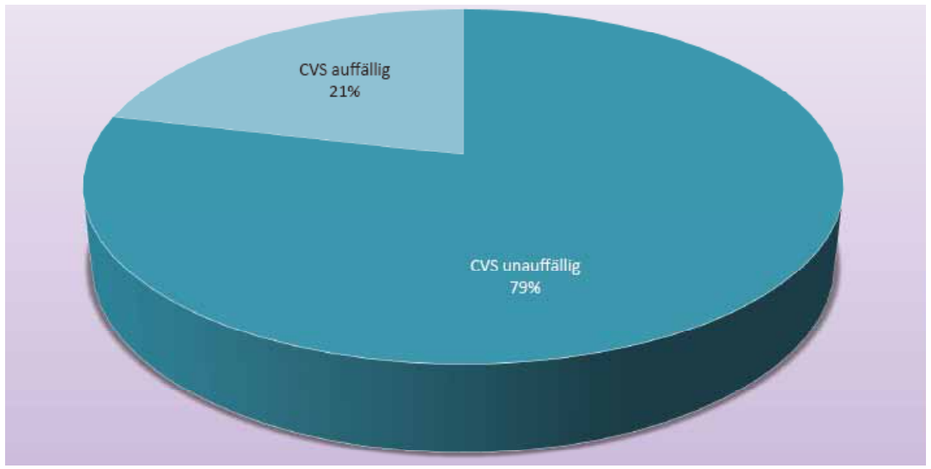

Abb. 7: Anteil unauffälliger und auffälliger Chorionzottenbiopsien am genetikum in den Jahren 1993 bis 2010, N=2553