Genetische Pränataldiagnostik

Abklären und vorsorgen

Informationen für Schwangere zur pränatalen Vorsorge

genetikum®

GENETISCHE BERATUNG & DIAGNOSTIK

Genetische Pränataldiagnostik

Sich entspannt auf die Zeit mit dem Baby vorzubereiten – das ist der schönste „Einstieg“ in die Elternzeit. Es gibt jedoch Situationen, in denen eine weiterführende Abklärung erforderlich oder gewünscht ist. Mit der genetischen pränatalen Diagnostik ist es möglich rechtzeitig Risiken zu erkennen oder berechtigte Bedenken und Sorgen auszuräumen. Hierfür stehen verschiedene vorgeburtliche Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Welches gewählt wird hängt sehr von der jeweiligen Fragestellung, der Familienanamnese, möglichen Auffälligkeiten im Ultraschall, aber auch vom individuellen Sicherheitsbedürfnis der werdenden Eltern ab.

Eine genetische Pränataldiagnostik kann insbesondere wichtig sein bei:

- ▷ einem auffälligen Ersttrimesterscreening
- ▷ einem auffälligen Ultraschallbefund
- ▷ erblichen Erkrankungen in der Familie

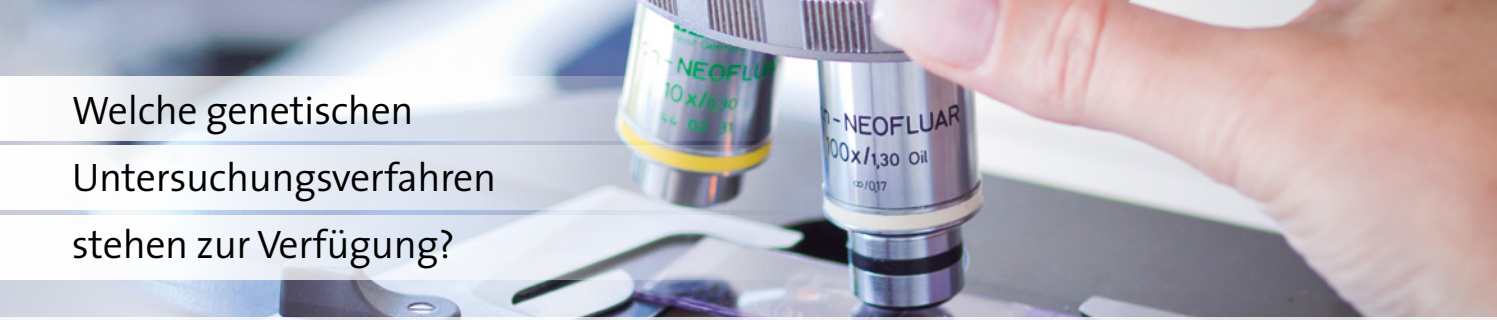
Was ist genetische pränatale Diagnostik?

Unsere Erbanlagen, die Gene sind in den Chromosomen in den Zellkernen enthalten. Unsere rund 20 000 Gene, die wir in einer doppelten Ausführung haben, sind auf 23 Chromosomen-Paaren verteilt, d. h. in jedem unserer Zellkerne sind in der Regel 46 Chromosomen enthalten. Veränderungen im Erbgut können zu geistigen und zu körperlichen Entwicklungsstörungen, Fehlbildungen oder komplexen Syndromen führen. Dabei kann es sich entweder um Veränderungen in Anzahl und Struktur der Chromosomen handeln oder um Veränderungen (Mutationen) in einzelnen Genen.

Mit der genetischen pränatalen Diagnostik kann das Erbgut des Ungeborenen auf mögliche Veränderungen untersucht werden. Dabei stehen verschiedene Verfahren zu Verfügung, die abhängig von der Fragestellung, der Eigenen- bzw. Familienvorgeschichte und dem Sicherheitsbedürfnis zum Einsatz kommen können. **Gern informieren wir Sie in unserer Sprechstunde über die verschiedenen Möglichkeiten.**

Grundsätzlich sollte vor Beginn einer genetischen vorgeburtlichen Diagnostik eine ausführliche Ultraschalluntersuchung zwischen der 12. und 14. Schwangerschaftswoche erfolgen.

Welche genetischen Untersuchungsverfahren stehen zur Verfügung?



NIPT – Nichtinvasiver Pränataltest aus mütterlichem Blut

Bei den sogenannten **n**icht **i**nvasiven **P**ränatal**t**ests (NIPT) kann aus einer Blutprobe der werdenden Mutter bereits ab der 10. Schwangerschaftswoche festgestellt werden, ob beim ungeborenen Kind ein hohes Risiko für eine der häufigen Chromosomenstörungen besteht. Im Blut der schwangeren Frau lassen sich mit modernen Untersuchungsmethoden kleinste Bruchstücke des kindlichen Erbgutes nachweisen (zellfreie fetale DNA). Diese kleinen DNA-Bruchstücke stammen aus den kindlichen Anteilen des Mutterkuchens (Plazenta), von dem sie ständig in den Blutkreislauf der Mutter abgegeben werden und mengenmäßig bestimmt werden können. Der NIPT beschränkt sich im Regelfall auf die Erkennung der Trisomien 21, 13 und 18 und die Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen. Strukturelle Veränderungen der Chromosomen sowie Veränderungen in einzelnen Genen (Mutationen) können dabei routinemäßig noch nicht festgestellt werden. **Werden bei der Ultraschalluntersuchung Auffälligkeiten festgestellt, ist der NIPT zur weiteren Abklärung ungeeignet.**

Beim NIPT handelt es sich um eine Wahrscheinlichkeitsaussage, die zwar sehr genau ist (Sensitivität > 99 %, Spezifität > 99,9 %), jedoch nie die Aussagesicherheit einer Chromosomenanalyse nach Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasserpunktion erreicht.

Chromosomenanalyse

Mit der konventionellen Chromosomenanalyse nach Fruchtwasserpunktion oder Chorionzottenbiopsie können Abweichungen von der normalen Chromosomenzahl (numerische Chromosomenaberrationen) aber auch größere Veränderungen der Chromosomenstruktur (strukturelle Chromosomenaberrationen) aller 46 Chromosomen erkannt werden. Dadurch lassen sich neben den Trisomien (z. B. Down-Syndrom) und Monosomien, auch lichtmikroskopisch sichtbare Strukturauffälligkeiten, wie Deletionen oder Duplikationen feststellen. Die Diagnostik benötigt ca. 10 bis 14 Tage.

Ggf. kann aus dem gewonnen Material ein Schnelltest durchgeführt werden, mit dem die häufigsten Chromosomenstörungen – Trisomie 21 (Down-Syndrom), Trisomie 13 (Pätau-Syndrom) und Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) sowie zahlenmäßige Veränderungen der Geschlechtschromosomen – mit hoher Sicherheit ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden können.

Das Ergebnis des Schnelltestes liegt nach 24 bis 48 Stunden vor. Eine Aussage über alle Chromosomen sowie deren eventuelle Strukturveränderungen liegt nach 10 bis 14 Tagen vor.

Erweiterte Pränataldiagnostik – wann kann sie sinnvoll sein?

Mit der herkömmlichen Chromosomenanalyse können zahlenmäßige aber auch grobstrukturelle Veränderungen der Chromosomen (z.B. das Down-Syndrom) festgestellt werden. Sehr kleine Veränderungen wie z.B. Mikrodeletionen oder -duplikationen (Fehlen oder Zugewinn eines sehr kleinen Chromosomenstücks) oder auch Mutationen in einzelnen Genen sind nur mit molekulargenetischen Untersuchungsverfahren nachweisbar. Auch solche minimalen Veränderungen können zu einer schweren geistigen Behinderung und zu schweren körperlichen Fehlbildungen führen. Werden bei der Ultraschalluntersuchung eine erhöhte Nackentransparenz oder andere anatomische Auffälligkeiten festgestellt, sollte eine erweiterte pränatale Diagnostik zusätzlich zur herkömmlichen Chromosomenanalyse in Betracht gezogen werden.

Zur Verfügung stehen:

- **Spezifische array-CGH:** Mit ihr wird das gesamte Genom (Erbgut) auf sehr kleine Chromosomenstückverluste bzw. -zugewinne untersucht, wie dies z.B. beim sogenannten Mikrodeletionssyndrom 22q11.2 (DiGeorge-Syndrom) der Fall ist. Manchmal werden chromosomale Strukturveränderungen gefunden, deren Bedeutung bisher noch nicht bekannt ist. Dann wird empfohlen, zusätzlich eine Untersuchung aus Blut bei den Eltern durchzuführen. Trägt ein gesunder Elternteil die gleiche Veränderung im Erbgut, kann zumeist davon ausgegangen werden, dass diese Abweichung eher keine gesundheitliche Bedeutung hat.

  Das Ergebnis der array-CGH liegt in der Regel nach 7 bis 14 Tagen vor.
  In ca. 5 bis 10 % der Schwangerschaften mit auffälligem Ultraschallbefund und unauffälliger Chromosomenanalyse kann mit der array-CGH die Ursache des auffälligen Ultraschalls geklärt werden. Und auch bei unauffälligem Ultraschall wird in 0,3 bis 0,6 % der Fälle eine klinisch relevante Veränderung festgestellt.

- **Die Einzel-Gen-Analyse:** Sie dient der gezielten Identifizierung von Mutationen in einzelnen Genen auf der Ebene der Basenbausteine. Diese Analyse kommt z.B. in Frage, wenn eine familiäre, schwere Erberkrankung bekannt ist (z.B. Cystische Fibrose oder Spinale Muskelatrophie) oder der Ultraschallbefund auf einen spezifischen Gendefekt hinweist.

- **Gen-Panel-Diagnostik** oder **Exom-Sequenzierung**: Hier kann eine Vielzahl von Genen in einem Ansatz mittels NGS (Next Generation Sequencing) untersucht werden. Diese Analysen kommen dann in Betracht, wenn in der Ultraschalluntersuchung schwere Fehlbildungen wie z.B. Herzfehler, Skelettdysplasien oder Hirnfehlbildungen festgestellt werden oder der Hinweis auf ein komplexes Syndrom besteht. Zur Verifizierung von Varianten bzw. pathogenen Mutationen wird zusätzlich das Blut der Eltern untersucht.

Die Ergebnisse der NGS-Diagnostik liegen, je nach Material und Fragestellung, nach ca. 4 bis 8 Wochen vor, bei klinisch eindeutigen Syndromen in der Regel bereits nach 10 bis 20 Arbeitstagen.

In ca. 10 % der Fälle kann mit der NGS-Diagnostik die Ursache des auffälligen Ultraschall-Befundes geklärt werden.

Die Möglichkeiten und Grenzen dieser Untersuchungsverfahren besprechen wir mit Ihnen in einer ausführlichen Genetischen Beratung. Bei einem auffälligen Befund besprechen wir mit Ihnen, was er bedeutet und welche Konsequenzen sich daraus für Sie ergeben können.

Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Die **Fruchtwasserpunktion** (Amniozentese) erfolgt durch spezialisierte Frauenärzte ab der 16. Schwangerschaftswoche und wird mit einer sehr dünnen Nadel durch die Bauchdecke durchgeführt. Dies geschieht unter ständiger Ultraschallkontrolle, so dass eine Verletzungsgefahr des Feten ausgeschlossen ist. Die Punktion dauert eine bis zwei Minuten und es werden etwa 10 bis 15 ml Fruchtwasser dabei entnommen. Sie empfinden dabei einen leichten Stich, in etwa wie bei einer Blutabnahme, vielleicht auch ein leichtes Druckgefühl im Bauch. Unmittelbar nach Entfernen der Nadel verschließt sich der winzige Stichkanal wieder. Die entnommene Menge Fruchtwasser wird von Ihrem Körper in wenigen Stunden nachgebildet.

Im Fruchtwasser schwimmen viele Zellen des Ungeborenen, zum Beispiel abgelöste Hautzellen, die alle Erbinformationen enthalten. Die so gewonnenen Zellen werden im Labor angezüchtet und vermehrt. Das ermöglicht eine genaue Analyse der Zahl und Struktur der Chromosomen, einschließlich der Geschlechtschromosomen (auch das Geschlecht des Kindes kann dabei festgestellt werden). Zusätzlich lassen sich aus dem Fruchtwasser zwei Werte bestimmen, mit denen der sogenannte offene Rücken mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden kann. Bei spezifischen Fragestellungen kann aus Fruchtwasserzellen auch DNA gewonnen werden und einzelne Gene oder das gesamte Exom untersucht werden.

Eine Fruchtwasseruntersuchung kann sinnvoll sein:

- bei erhöhtem mütterlichem Alter
- bei Erberkrankungen oder Chromosomenstörungen in der Familie
- bei einem auffälligen Ultraschallbefund oder auffälligem Erstrimesterscreening
- bei einem hohen Sicherheitsbedürfnis der werdenden Eltern

Bei der **Chorionzottenbiopsie** werden mit einer sehr dünnen Nadel durch die Bauchdecke wenige Milligramm des Choriongewebes entnommen. Chorionzotten enthalten in der Regel die gleiche genetische Information wie der Embryo. Der Eingriff kann früh ab der 11. SSW erfolgen. Die Chorionzottenbiopsie ist unter anderem sinnvoll, wenn bei der Ultraschalluntersuchung ein auffälliger Befund vorliegt oder der Verdacht auf eine genetische Erkrankung wegen einer entsprechenden familiären Vorbelastung besteht. Im Labor wird aus einem Teil der Chorionzotten eine Kurzzeitkultur angelegt. Das Ergebnis liegt nach ein bis zwei Tagen vor mit dem die häufigsten Chromosomenstörungen – Trisomie 21 (Down-Syndrom), Trisomie 13 (Pätau-Syndrom) und Trisomie 18 (Edward-Syndrom) – sowie zahlenmäßige Veränderungen der Geschlechtschromosomen mit hoher Sicherheit ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden.

Parallel zu der Kurzzeitkultur wird aus dem Gewebe eine Langzeitkultur angelegt, die nach ca. 14 Tagen ausgewertet werden kann. Hierbei können strukturelle Veränderungen der Chromosomen, wie z. B. Deletionen oder Translokationen, festgestellt werden. Je nach individueller Situation – inbesondere wenn sich beim Ultraschall Auffälligkeiten gezeigt haben oder in der Familie bekannte Erbkrankheiten aufgetreten sind – können weiterführende molekulargenetische Untersuchungen sinnvoll sein.

Sicherheit für Mutter und Baby!

Die Fruchtwasserpunktion und die Chorionzottenbiopsie werden unter ständiger Ultraschallkontrolle durchgeführt – das Ungeborene wird von der Nadel nicht berührt, so dass eine Verletzungsgefahr ausgeschlossen ist. Jeder Punktion bzw. Biopsie geht eine systematische Ultraschalluntersuchung des Kindes zum Ausschluss von Entwicklungsstörungen oder Fehlbildungen voraus.
Die in den letzten Jahrzehnten gewonnene große Erfahrung und die moderne Technik haben die Gefahren für Mutter und Baby bei der Fruchtwasserpunktion als auch bei der Chorionzottenbiopsie extrem reduziert. So liegt das Risiko einer eingriffsbedingten Fehlgeburt bei 0,1 bis 0,2 %. Das generelle Fehlgeburtenrisiko einer Schwangerschaft liegt im Vergleich dazu bei 1 %. Auch die Gefahr einer Gebärmutterinfektion ist (1 : 2 000) sehr gering.

Das müssen Sie beachten!

Nach dem Eingriff ruhen Sie sich am besten noch 30 Minuten in der Praxis aus. Danach können Sie problemlos nach Hause fahren und am gleichen Tag baden oder duschen. Leichte körperliche Arbeit und Bewegung am Untersuchungstag sind möglich. Sport, Geschlechtsverkehr und das Heben schwerer Lasten sollten Sie in den nächsten drei Tagen vermeiden. Innerhalb von 3 Tagen nach der Punktion lassen Sie die Herztöne des Kindes von Ihrem Frauenarzt nochmals untersuchen. In sehr seltenen Fällen können Blutungen, Fieber oder Schmerzen im Unterbauch auftreten. Es kann auch Fruchtwasser aus der Scheide abgehen. Dann informieren Sie bitte umgehend Ihren Frauenarzt. Meist kann sich die Schwangerschaft in ein paar Tagen Bettruhe wieder stabilisieren.

Was die Fruchtwasseruntersuchung und Choriozottenbiopsie nicht kann

Die Untersuchung der Zellen aus dem Fruchtwasser oder Chorion erlaubt es nicht, sämtliche denkbaren Erkrankungen beim Kind auszuschließen, insbesondere natürlich nicht Erkrankungen ohne genetischen Hintergrund. So können zum Beispiel nicht die Folgen von Medikamenten-, Nikotin- und Alkoholeinwirkung in der Frühschwangerschaft abgeschätzt werden. Auch Probleme, die möglicherweise während der Geburt für das Kind entstehen, sind durch diese Untersuchung nicht voraussehbar. Verschlussstörungen des Rückens oder der Bauchwand können nicht mit den Chorionzotten bestimmt werden. Hierzu sind eine Untersuchung des mütterlichen Blutes und eine Ultraschalluntersuchung erforderlich.

Das Ergebnis liegt vor: Wie geht es weiter?

Das Ergebnis ist in hohem Maße zuverlässig. Nur in sehr seltenen Fällen erlaubt der Befund keine eindeutige Aussage (z.B. Chromosomen-Mosaike oder -Translokationen). Zur genaueren Abklärung empfehlen wir dann einen Bluttest beider Elternteile. Eine nochmalige Punktion oder Biopsie wird fast nie notwendig

Das Ergebnis liegt vor: Wer soll davon wissen?

Die Untersuchungsergebnisse werden Ihnen über Ihren behandelnden Frauenarzt oder direkt von den Ärzten des genetikum mitgeteilt. **Sie können Ihre Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft widerrufen.** Die Kosten der genetischen Beratung und Diagnostik werden in der Regel über Krankenschein beziehungsweise Überweisungsschein mit den Krankenkassen abgerechnet.

Vor und nach der Untersuchung: Zwei wichtige Termine für Sie

- Wir klären mit Ihnen Ihre persönliche Fragestellung.
- Wir bewerten vorliegende Befunde und schätzen die genetischen Risiken ab.
- Wir erheben Ihre persönliche und familiäre gesundheitliche Vorgeschichte (Anamnese).
- Wir informieren Sie über mögliche weitere Untersuchungen, die aufgrund Ihrer Fragestellung oder Ihrer Vorgeschichte wichtig sein können.
- Wir informieren Sie über die Möglichkeiten, Risiken und Grenzen der Untersuchung.
- Wir besprechen mit Ihnen die Möglichkeiten der Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen.

Einwilligung zur Fruchtwasseruntersuchung bzw. Chorionzottenbiopsie

In dem Aufklärungsgespräch mit

Dr. .....
wurde ich ausführlich über die geplante Untersuchung informiert.

Alle nach meiner Ansicht wichtigen Fragen über die Art und Bedeutung der Untersuchung, ihre Risiken, Konsequenzen und Komplikationen wurden besprochen und mir verständlich beantwortet.

Ich fühle mich gut informiert, habe keine weiteren Fragen mehr und willige in die Untersuchung und Gewinnung der Probe ein. Ich benötige keine weitere Bedenkzeit.

.....
Name, Vorname der Schwangeren

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der Schwangeren

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der Ärztin / des Arztes

Unsere Ärzte, Ihre Ansprechpartner

(Von links nach rechts)

Dr. med. Karl Mehnert
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn
Dr. med. Gabriele du Bois
Helena Böhrer-Rabel
Dr. med. Silke Hartmann
Dr. med. Maren Wenzel
PD Dr. med. Wolfram Klein
Dr. med. Anna Lena Burgemeister
Dr. med. Hans-Martin Büttel
Dr. med. Guntram Borck
Dr. med. Alina Henn
Dr. med. Ina Ulrich
Dr. med. Laura von der Heyden
Dr. med. Cord-Christian Becker
Dr. med. univ. Veronika Bach
Dr. med. Verena Pfaff-Sommer
Ann-Kathrin Tschürtz

Wir sind kompetente Partner für Sie und Ihre Familie

Das genetikum ist ein spezialisiertes Facharztzentrum mit hochmodernem Labor. Seit mehr als 30 Jahren beraten wir Menschen mit Erkrankungsbildern, bei denen eine genetische Ursache eindeutig festgestellt wurde oder für möglich gehalten wird. Wir sind Ansprechpartner für Ärzte und Kliniken in allen Bereichen der humangenetischen Diagnostik und Vorsorge. Mehr als 200 000 Untersuchungen bestätigen die Zuverlässigkeit unserer Arbeit.

Für die persönliche genetische Beratung stehen wir Ihnen an den folgenden Standorten zur Verfügung:

Neu-Ulm Wegenerstraße 15
89231 Neu-Ulm
Telefon 0731 - 98 49 00

Stuttgart Lautenschlagerstraße 23
70173 Stuttgart
Telefon 0711 - 22 00 92 30

München Weinstraße 11
80333 München
Telefon 089 - 24 20 76 70

Singen Virchowstraße 10c
78224 Singen
Telefon 07731 - 99 56 231

Prien Hochriesstraße 21
83209 Prien
Telefon 08051 - 96 32 767

Künzelsau Amrichshäuserstraße 10
74653 Künzelsau
Telefon 0711 - 22 00 92 30

V2/ 2020-07

www.genetikum.de

Neu-Ulm I Stuttgart I München I Singen I Prien I Künzelsau