genetikum

Genetische Pränataldiagnostik

Informationen für Schwangere zur pränatalen Vorsorge

Stand März 2024

Was ist die 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 in jeder unserer Zellen haben, sind auf 23 Chromosomenpaare verteilt, d.h. in jedem unserer Zellkerne sind 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 (Varianten) in einzelnen Genen.

Mit der genetischen präntalen Diagnostik kann das Erbgut des Ungeborenen auf mögliche Veränderungen untersucht werden. Dabei stehen heute verschiedene Untersuchungsverfahren zur Verfügung, die abhängig von der Fragestellung, der Eigen- bzw. Familienvorgeschichte und dem individuellen Sicherheitsbedürfnis gewählt werden können.

Gern informieren wir Sie in unserer Sprechstunde über die verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten.

Eine genetische vorgeburtliche Diagnostik kann insbesondere wichtig sein bei:

- auffälligem NIPT
- auffälligem Ersttrimesterscreening
- auffälligem Ultraschallbefund
- erblichen Erkankungen in der Familie

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

Welche genetischen Untersuchungsverfahren stehen zur Verfügung und was sind die Unterschiede?

Bei den nicht-invasiven Untersuchungsverfahren (Ersttrimesterscreening, NIPT) handelt es sich immer um Wahrscheinlichkeitsaussagen und nicht um eine diagnostische Untersuchung. Daher muss bei einem auffälligen Befund immer eine diagnostische Untersuchung folgen.

1. Ersttrimesterscreening

Etwa in der 12./13. Schwangerschaftswoche erfolgt eine ausführliche Ultraschalluntersuchung und die Bestimmung von Hormonen aus mütterlichem Blut. Durch die Messung der Nackentransparenz in Kombination mit der Bestimmung von PAPP-A und ß-hCG im mütterlichen Blut wird eine Risikokabschätzung, insbesondere auf das Vorliegen einer Trisomie 21 durchgeführt. Weitere Informationen erhalten Sie über Ihren Frauenarzt.

2. NIPT - Nicht-invasiver Pränataltest aus mütterlichem Blut

Beim NIPT handelt es sich um eine Wahrscheinlichkeitsaussage, die insbesondere für die Trisomie 21 sehr genau ist (Sensitivität > 99 %, Spezifität > 99,9 %), jedoch nie die Aussagesicherheit einer diagnostischen Untersuchung nach Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasserpunktion erreicht.

Diagnostische Untersuchungen

Chorionzotten- oder Fruchtwasserpunktion

- Standard Pränataldiagnostik: Chromosomenanalyse
- erweiterte Pränataldiagnostik: array-CGH / Hochdurchsatzsequenzierung (NGS) / Trio-Whole-Exome-Sequenzierung (Trio-WES) / Panel-Diagnostik

Standard Pränataldiagnostik: Chromosomenanalyse

Mit der herkömmlichen Chromosomenanalyse können zahlenmäßige Abweichungen sowie größere strukturelle Veränderungen 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. Das Ergebnis der Chromosomenanalyse liegt nach ca. 10 bis 14 Tagen vor. Aus diesem Grund wird immer ein Schnelltest durchgeführt:
Das Ergebnis des Schnelltestes liegt 24 Stunden nach Probeneingang vor. Es erlaubt eine Aussage über die häufigsten Chromosomenstörungen (Trisomie 21, 13, 18, sowie zahlenmäßige Veränderungen der Geschlechtschromosomen).

Auffälliger Ultraschallbefund - was dann?

Insbesondere bei einem auffälligen Ultraschallbefund kann eine erweiterte Pränataldiagnostik (ePND) sinnvoll sein

Mit der konventionellen Chromosomenanalyse können nur zahlenmäßige bzw. grobstrukturelle Veränderungen der Chromosomen festgestellt werden. Sehr kleine Veränderungen wie z. B. Mikrodeletionen oder -duplikationen oder auch Mutationen in einzelnen Genen sind **nur** mit molekulargenetischen Untersuchungsverfahren (array-CGH, NGS, Hochdurchsatzsequenzierung) nachweisbar.

Werden bei der Ultraschalluntersuchung eine erhöhte Nackentransparenz und/oder andere körperliche Auffälligkeiten festgestellt, ist eine erweiterte pränatale Diagnostik zusätzlich zur herkömmlichen Chromosomenanalyse zu empfehlen, da sich dadurch wichtige Erkenntnisse für den weiteren Schwangerschaftsverlauf bzw. die Geburt und die Neugeborenenperiode ergeben können.

Erweiterte Pränataldiagnostik: array-CGH

Spezifische array-CGH: Mit ihr wird das Genom (Erbgut) auf sehr kleine Chromosomenveränderungen sogennante Mikrodeletionen/-duplikationen, wie z. B. dem DiGeorge-Syndrom (del22q11.2) hin untersucht.

Auch solche sehr kleinen Chromosomenveränderungen können zu schweren Erkrankungen führen. Manchmal werden kleine Chromosomenveränderungen gefunden, deren Bedeutung bisher noch nicht bekannt ist. Zur Abklärung ist zusätzlich eine Untersuchung aus dem Blut beider Eltern erforderlich. Trägt ein gesunder Elternteil die gleiche Veränderung, kann zumeist davon ausgegangen werden, dass diese Abweichung eher keine gesundheitliche Bedeutung hat.

Das Ergebnis der array-CGH liegt nach ca. 4 bis 7 Tagen vor. In ca. 5 bis 10 % der Schwangerschaften mit auffälligem Ultraschallbefund und unauffälliger konventioneller Chromosomenanalyse kann mit der array-CGH die Ursache des auffälligen Ultraschalles geklärt werden. Auch bei unauffälligem Ultraschall wird in 0,3 % bis 0,6 % der Fälle mit der array-CGH eine klinisch relevante Veränderung festgestellt.

Hochdurchsatzsequenzierung (NGS), Trio-Whole-Exome-Sequenzierung (Trio-WES), Panel-Diagnostik

Mit dieser Untersuchungstechnik kann eine Vielzahl von Genen in einem Ansatz mittels NGS (Next Generation Sequenzing) untersucht werden. Diese Analyse kommt dann in Betracht, wenn in der Ultraschalluntersuchung Fehlbildungen wie z.B. Herzfehler, Skelett- oder Hirnfehlbildungen festgestellt werden oder der Verdacht auf ein komplexes Syndrom besteht. Zur Abklärung von genetischen Varianten bzw. pathogenen Mutationen und zur Erhöhung der diagnostischen Sicherheit ist es sinnvoll zusätzlich das Blut der Eltern zu untersuchen. Im Rahmen dieser Untersuchungen können ggf. auch bei Ihnen Varianten festgestellt werden, die auch für Sie selbst eine klinische Bedeutung haben können. Ob Sie darüber informiert werden möchten, müssen Sie bei der Einverständniserklärung angeben.

Das Ergebnis der NGS-Diagnostik liegt, je nach Material und Fragestellung, nach ca. 2 bis 4 Wochen vor, bei klinisch eindeutigen Syndromen in der Regel bereits nach 10 bis 20 Arbeitstagen.

In ca. 20-30 % der Schwangerschaften mit einem auffälligem Ultraschallbefund kann mit der NGS-Diagnostik die Ursache geklärt werden.

Die Möglichkeiten und Grenzen dieser Untersuchungsverfahren besprechen wir mit Ihnen gern 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

Bei der Chorionzottenbiopsie und der Fruchtwasserpunktion handelt es sich um sehr sichere Untersuchungsverfahren.

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 entnommen. Sie empfinden dabei einen leichten Stich, vergleichbar wie bei einer Blutabnahme, vielleicht auch ein leichtes Druckgefühl im Bauch. Unmittelbar nach Entfernen der Nadel verschließt sich die winzige Läsion wieder. Die entnommene Menge Fruchtwasser wird von Ihrem Körper innerhalb weniger 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 das gesamte Exom bzw. einzelne Gene untersucht werden.

Eine Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasseruntersuchung kann sinnvoll sein:

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

Bei der **Chorionzottenbiopsie** wird mit einer sehr dünnen Nadel durch die Bauchdecke eine kleine Gewebeprobe des Mutterkuchens 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 oder eine familiäre genetische Erkrankung vorliegt. Im Labor wird aus einem Teil der Chorionzotten eine Kurzzeitkultur angelegt, mit der die häufigsten Chromosomenstörungen – Trisomie 21 (Down-Syndrom), Trisomie 13 (Pätau-Syndrom) und Trisomie 18 (Edward-Syndrom) – sowie zahlenmäßige Veränderungen der Geschlechtschromosomen innerhalb von zwei bis drei Tagen mit hoher Sicherheit ausgeschlossen bzw. nachgewiesen werden können.

Parallel zu der Kurzzeitkultur wird eine Langzeitkultur angelegt, die nach ca. 14 Tagen ausgewertet werden kann. Inbesondere wenn sich beim Ultraschall Auffälligkeiten gezeigt haben, können weiterführende molekulargenetische Untersuchungen sinnvoll sein (array-CGH, NGS).

Mehr Sichherheit für Mutter und Baby

Die Fruchtwasserpunktion und die Chorionzottenbiopsie sind sehr sichere Untersuchungsverfahren. Sie 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 ausführliche Ultraschalluntersuchung des Kindes zum Ausschluss von Entwicklungsstörungen oder Fehlbildungen voraus. Die in den letzten Jahrzehnten gewonnene große Erfahrung und die moderne Technik haben die Gefährdung 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 durch ein paar Tage Bettruhe wieder stabilisieren.

Was die Fruchtwasseruntersuchung und Chorionzottenbiopsie 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 seltenen Fällen erlaubt der Befund keine eindeutige Aussage (z. B. Chromosomen-Mosaike oder -Translokationen, unklare Varianten). Zur genaueren Abklärung empfehlen wir dann einen Bluttest beider Elternteile. Eine nochmalige Punktion oder Biopsie ist nur sehr selten erforderlich.

Bei Ihrem Kind wird **keine** krankheitsverursachende Veränderung nachgewiesen: Damit können viele genetische Ursachen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Wegen der Komplexizität des Erbgutes ist es grundsätzlich aber nicht möglich alle genetischen Veränderungen auszuschließen.

Es wird **eine** krankheitsverursachende Veränderung bei Ihrem Kind nachgewiesen: In weiteren Beratungsgesprächen werden Ihre Frauenärztin bzw. Ärzte des genetikums mit Ihnen besprechen, welche Bedeutung dieser Befund hat und welche weiteren Schritte sich für Sie daraus ergeben können.

Wer soll davon wissen?

Die Untersuchungsergebnisse werden Ihnen über Ihren behandelnden Frauenarzt oder direkt von den Ärzten des genetikum mitgeteilt.

Die Kosten der genetischen Beratung und Diagnostik werden in der Regel über Krankenschein beziehungsweise Überweisungsschein mit den Krankenkassen abgerechnet.

Unsere Standorte

Für eine persönliche genetische Sprechstunde stehen wir Ihnen an folgenden Standorten oder mit einer digitalen Sprechstunde zur Verfügung. Sprechen Sie uns gerne an:

Stuttgart
Lautenschlagerstr. 23
70173 Stuttgart
T 0711 36 086-0
E info@genetikum.de

Neu-Ulm
Wegenerstr. 15
89231 Neu-Ulm
T 0731 14 610-0
E info@genetikum.de

München
Sendlinger Str. 37
80331 München
T 089 69 31 92-0
E info@genetikum.de