

medgen 2019 · 31:289–296

<https://doi.org/10.1007/s11825-019-00253-8>

Online publiziert: 23. Oktober 2019

© Der/die Autor(en) 2019



Hans-Christoph Dübä¹ · Wolfgang Arzt²

¹ Institut für Medizinische Genetik, Med Campus IV, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Österreich

² Institut für Pränatalmedizin, Med Campus IV, Kepler Universitätsklinikum Linz, Linz, Österreich

Pränataldiagnostik – klassische Analytik mittels Chorionzottenbiopsie und Amniocentese

Für die klassische invasive Analytik stehen in der Pränataldiagnostik folgende invasive Methoden zur Verfügung: die Chorionzottenbiopsie (CVS), die Amniocentese (AC) und die Nabelschnurpunktion (FBS). Das in der einschlägigen Literatur und Lehrbüchern angegebene Eingriffsrisiko von 0,5–1 % ist laut neuen Studien zu hoch angesetzt und liegt in Zentren im Bereich von 0,1 %, während das natürliche Abortrisiko zum Zeitpunkt der CVS bei ca. 2 %, zum Zeitpunkt der AC bei ca. 1 % liegt. Eine 2016 publizierte Studie sieht keinen signifikanten Unterschied in der Abortrate von Schwangeren, die einen invasiven Eingriff hatten, versus Schwangere ohne invasiven Eingriff [15]. Aufgrund der durch die neuen, nicht invasiven Methoden gesunkenen Anzahl der invasiven Eingriffe ist es besonders wichtig, dass Punktionen überwiegend in Zentren mit erfahrenen Pränatalmedizinerinnen durchgeführt werden, wodurch eine ausreichende Anzahl an Punktionen und damit eine niedrige Abortrate gewährleistet ist. Die gesunkene Zahl an Eingriffen erfordert eine Adaptierung der Ausbildungsordnungen für die Ärzte- und Fachhumangenetikerschaft.

Chorionzottenbiopsie (CVS)

Die CVS kann transzervikal ab der Schwangerschaftswoche (SSW) 10+0 und transabdominal ab der SSW 11+0 durchgeführt werden. Eine Punktion im

1. Trimenon ist bei einem RVFL (Retroflexio uteri)-Uterus nicht möglich, in diesem Fall muss eine spätere Schwangerschaftswoche abgewartet werden. Der Vorteil einer transzervikalen Punktion liegt darin, dass man früher punktieren kann und meistens mehr Chorionzotten erhält. Diese wird jedoch nur in wenigen Zentren angeboten.

Die Aufarbeitung der Chorionzotten gliedert sich bei ausreichender Menge (mindestens 25 mg) in 3 Teile: 1 Teil für eine QF-PCR („quantitative fluorescence-polymerase chain reaction“) oder einen FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)-Schnelltest (Ein FISH-Ergebnis für numerische Aberrationen der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y liegt nach 4–24 h vor.), 1 Teil für die Kurzzeitkultur (Ein Karyogramm liegt nach 24–48 h vor.) und 1 Teil für die Langzeitkultur (Ein Karyogramm liegt nach 2–4 Wochen vor.). Ist eine molekulargenetische Analyse geplant, z. B. SNP-Array (SNP = „single nucleotide polymorphism“), MLPA (MLPA = „multiplex ligation-dependent probe amplification“), Sequenzierung, können dafür native Chorionzotten verwendet werden. Ein Kontaminationsausschluss unter Verwendung mütterlicher DNA (STR-Analyse – STR = „short tandem repeat“) sollte bei molekulargenetischen Analysen und bei einem unauffälligen weiblichen Karyotyp durchgeführt werden. Es ist darauf zu achten, dass der Kontaminationsausschluss immer aus dem Gewebe erfolgt (nativ, kultiviert, Zellsuspensi-

on), aus dem auch die zytogenetische, molekulazytogenetische oder molekulargenetische Analyse durchgeführt wird. Der Anteil leichter mütterlicher Kontaminationen nach mikroskopischer Aus-sortierung der Chorionzotten ist gering und beträgt weniger als 1 % [1]. Ebenso kann man mittels der CVS Plazentamosaik erkennen und im Falle eines „trisomic rescues“ eine UPD-Analyse (UPD = uniparentale Disomie) durchführen, vor allem, wenn eine klinisch relevante Erkrankung für das trisome Chromosom bekannt ist (z. B. Chromosom 15 – Prader-Willi-/Angelman-Syndrom). Schwangerschaften mit einem Plazentamosaik müssen wegen der Gefahr einer placentaren Unterversorgung der Feten im 3. Trimenon engmaschig mittels Dopplerultraschall überwacht werden. Plazentamosaik sind selten (ca. 1 %) [4]. Falsch negative und falsch positive Ergebnisse sind ebenfalls selten und werden faktisch nur bei der Direktpräparation (Kurzzeitkultur) beobachtet [4]. Die größte diagnostische Sicherheit ist also mit der Durchführung eines Schnelltests (QF-PCR, FISH), einer Kurzzeit- und einer Langzeitkultur gegeben.

Amniocentese (AC)

Die AC kann transabdominal ab der SSW 15+0 durchgeführt werden. Sind ausreichend Zellen vorhanden, kann man eine QF-PCR oder einen FISH-Schnelltest (Ein FISH-Ergebnis für numerische

Aberrationen der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y liegt nach 24–48 h vor. Die oben bei der CVS für den FISH-Schnelltest erwähnten 4 h sind durch die aufwendigere Vorbehandlung der Amnionzellen nicht erreichbar.) und eine Langzeitkultur (Ein Karyogramm liegt nach 2–4 Wochen vor.) durchführen. Für molekulargenetische Analysen kann man bei ausreichender Zellzahl native, ansonsten kultivierte Amnionzellen verwenden. Eine relevante mütterliche Kontamination von mehr als 5 % wird nur bei blutig tingiertem Fruchtwasser beobachtet und spielt vor allem bei einer direkten Analyse, z. B. (SNP-)Array, eine Rolle [14]. In diesem Fall empfiehlt sich ein Kontaminationsausschluss.

Nabelschnurpunktion (FBS)

Eine Nabelschnurpunktion wird üblicherweise zur Anämiediagnostik mit anschließender Transfusion des Feten und in seltenen Fällen zur Chromosomenanalyse bzw. molekulargenetischen Diagnostik eingesetzt. Sie kann ab der SSW 17+0 durchgeführt werden. Das Fehlgeburtsrisiko liegt bei 0,5–1 %. Der Anteil der mütterlichen Kontamination beträgt je nach Entnahmemethode 0–10 % [9].

Mit allen drei Methoden ist eine klassische Zytogenetik inklusive Molekularzytogenetik und bei Bedarf Molekulargenetik möglich. Die Auflösung der klassischen Zytogenetik liegt bei ca. 10–20 Mb (Mb = Megabase) und ist bei der AC in der Regel besser als bei der CVS. Liegen Ultraschallauffälligkeiten bzw. eine NT (nuchal translucency; Nackendicke) >3 mm vor, ist die Durchführung eines (SNP-)Arrays sinnvoll, welcher die Detektionsrate chromosomaler Aberrationen wesentlich erhöht [8].

Indikationen für die invasiven Methoden CVS und AC sind üblicherweise sonographische Auffälligkeiten inklusive Softmarker, Abklärung auffälliger Risikotests wie z. B. nach NIPT (nicht invasiver pränataler Test) oder Ersttrimesterscreening und ein erhöhtes Risiko bei Zustand nach einem Feten mit einer Chromosomenaberration oder Genmutation, einer balancierten Chromosomenaberration bei einem Elternteil, bzw. einer

familiären Mutation, sowie nach wie vor ein erhöhtes mütterliches Alter.

Vor einem invasiven Eingriff ist auch unbedingt über die Möglichkeit der Diagnose von Zusatzbefunden (siehe unten), welche per se kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch sind, aufzuklären.

Folgende Chromosomenaberrationen werden in der klassischen Pränataldiagnostik nach Chorionzottenbiopsie oder Amniocentese beobachtet

Triploidie

Von allen Spontanaborten weisen 15 % eine Triploidie, einen dreifachen Chromosomensatz mit dem Karyotyp 69,XXY, 69,XYY oder 69,XXX auf. Unter Lebendgeborenen kommt diese numerische Chromosomenaberration selten vor, meistens handelt es sich um Mosaik von normalen und triploiden Zelllinien. Im Ultraschall findet sich häufig eine auffällige Plazentastruktur.

Neugeborene mit Triploidie haben in der Regel ein niedriges Geburtsgewicht, einen disproportionierten kleinen Rumpf im Vergleich zur Kopfgröße und multiple angeborene Fehlbildungen wie z. B. Mikrozephalus, Agyrie, Gaumenspalte, deformierte Ohrmuscheln, Mikrophthalmie, Syndaktylie, Myelomeningocele und kardiovaskuläre Defekte. Bei einer reinen Triploidie beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit mehrere Monate, dies allerdings nur bei Digynie (Vorhandensein von zwei Chromosomensätzen mütterlicher Herkunft). Kinder mit Mosaiken von diploid/triploiden Chromosomensätzen haben eine größere Überlebenschance, die ausnahmsweise bis ins Erwachsenenalter gehen kann [7].

Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

In ca. 80 % der Fälle liegt eine freie Trisomie 13 vor, wobei das überzählige Chromosom 13 bei 85 % mütterlicher Herkunft ist. In 20 % ist eine Translokation mit einem anderen Chromosom die Ursache. Mosaik werden bei 5 % von Kindern mit Patau-Syndrom gefunden.

Es besteht eine Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. Die Häufigkeit unter Lebendgeborenen beträgt etwa 1:5000, die Spontanabortalrate im 2. und 3. Trimenon beträgt ca. 43 %. Die meisten betroffenen Kinder sterben im 1. Lebensjahr, die mittlere Lebensdauer beträgt nur wenige Monate. Die häufigsten Fehlbildungen bei Kindern mit Patau-Syndrom sind eine Mikro- oder Anophthalmie, eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, eine Holoprosenzephalie, tiefsitzende dysplastische Ohren, eine postaxiale Polydaktylie, Herzfehler und Fehlbildungen des Urogenitalsystems [7].

Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

In ca. 80 % der Fälle liegt eine freie Trisomie 18 vor, ca. 95 % dieser freien Trisomien entstehen durch Non-Disjunction in der 1. oder 2. meiotischen Teilung bei der Mutter. In 20 % werden Translokationstrisomien und Mosaik gefunden.

Circa 95 % der Schwangerschaften mit Kindern mit Trisomie 18 enden in einem Spontanabort, im 2. und 3. Trimenon beträgt die Spontanabortalrate 68 %. Die Häufigkeit unter Lebendgeborenen beträgt ca. 1:3000. Kinder mit Edwards-Syndrom sind geistig schwer retardiert, 10 % überleben das erste Lebensjahr, ca. 1 % werden über 10 Jahre alt. An Fehlbildungen am Kopf finden sich eine Dolichocephalie mit prominentem Hinterkopf, eine Mikrogenie, eine schmale Nasenwurzel, eine kleine Mundspalte, ein hoher spitzer Gaumen, eine Gaumenspalte, tiefsitzende und dysplastische Ohren. Am Rumpf und den Extremitäten werden ein kurzes Sternum mit Ossifikationsanomalien, eine Beugekontraktur und Überlagerung der Finger, eine Muskelhypertonie mit Abduktionshemmung der Hüftgelenke, ein Pes equinovarus und große dorsalflektierte Großzehen beschrieben. Fehlbildungen innerer Organe sind Herzfehler, Zwerchfelldefekte, Nierenfehlbildungen, Omphalocele und Myelomeningocele [7].

Trisomie 21 (Down-Syndrom)

In ca. 95 % der Fälle liegt eine freie Trisomie 21 vor. Diese entsteht hauptsächlich durch Non-Disjunction in der Meiose

der Eizelle (71 % durch Non-Disjunction in der 1. und 22 % durch Non-Disjunction in der 2. meiotischen Teilung der Eizelle). Durch Non-Disjunction in der 1. bzw. 2. meiotischen Teilung der Spermio-genese entstehen 5 % und 2 % durch mitotische Non-Disjunction. Es besteht eine Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. In ca. 4 % der Patienten mit Trisomie 21 findet sich eine sogenannte Translokationstrisomie. Solche Translokationstrisomien sind im Gegensatz zur freien Trisomie nicht vom mütterlichen Alter abhängig und können familiär bedingt sein. Liegt bei einem Elternteil eine sogenannte Robertson-Translokation – als solche bezeichnet man eine zentrische Fusion der akrozentrischen Chromosomen 13, 14, 15, 21, 22 – vor, so ist das Wiederholungsrisiko erhöht. Dieses Wiederholungsrisiko ist vom translokationstragenden Elternteil und von den an der Translokation beteiligten Chromosomen abhängig und wird aufgrund empirischer Risikoziffern angegeben. Im Falle einer elterlichen Translokation rob(21;21) kommt es nur zu Fehlgeburten oder zu einer Translokationstrisomie 21. Mosaik werden in 1–2 % der Fälle mit Trisomie 21 gefunden, selten liegt auch eine partielle Trisomie 21 vor. Etwa 60 % der Schwangerschaften mit Feten mit Trisomie 21 enden in einem Spontanabort, 20 % in einer Totgeburt. Die Häufigkeit unter Lebendgeborenen beträgt ca. 1:700. Bei Schwangerschaften mit Trisomie 21 muss nicht zwingend eine Ultraschall- oder biochemische Auffälligkeit beobachtet werden. Darüber müssen Schwangere aufgeklärt werden. Gibt es in der Familie einen Fall mit Down-Syndrom, von dem der Karyotyp nicht bekannt ist, empfiehlt sich eine Karyotypisierung des entsprechenden Elternteiles zum Ausschluss einer balancierten Translokation unter Einbeziehung eines Chromosoms 21. Bereits nach der Geburt kann vom erfahrenen Kliniker der V. a. ein Down-Syndrom gestellt werden. Der Kopf ist brachycephal mit abgeflachtem Hinterkopf, kurzem Hals und überschüssiger Nackenhaut. Die Augenregion zeigt einen Epikantus, Hypertelorismus, schräge lateral nach oben verlaufende, sog. mongoloide Lidachsen, spärliche Augenwimpern,

eine Myopie und eine Megalocornea. Die Nasenwurzel ist flach. In der Mundregion kann man einen kleinen, offen gehaltenen Mund, eine evertierte Unterlippe und eine stark gefurchte große Zunge (Makroglossie) beobachten. Weitere Merkmale sind kleine dysplastische tiefsitzende Ohren. Schon im Neugeborenenalter besteht eine generalisierte Hypotonie und Überstreckbarkeit der Gelenke. Die Hände und Füße sind klein, mit kurzen Fingern und Zehen, man kann häufig eine Vierfingerfurche und eine Sandalenlücke beobachten. Bei ca. 40 % von Kindern mit Down-Syndrom bestehen angeborene Herzfehler, im Magen-Darm-Trakt werden Duodenalstenosen bzw. -atresien, Ösophagusatresien, Pylorusstenosen und Analatresien beschrieben. Besonders im Säuglings- und Kindesalter erkranken Down-Syndrom-Patienten häufig an Leukämien, des Weiteren zeigen sie eine erhöhte Infektanfälligkeit. Ältere Patienten mit Down-Syndrom zeigen identische Amyloidplaques im Gehirn wie Morbus Alzheimer-Patienten. Frauen mit Down-Syndrom sind fertil. Schwangerschaften bei Frauen mit freier Trisomie 21 endeten mit Aborten, Trisomie und chromosomal unauffälligem Befund zu je gleichen Teilen. Männer mit Down-Syndrom sind trotz normaler Pubertätszeichen infertil. Die geistige Retardierung ist in der Regel schwer, mittelgradig oder leicht, was einem IQ zwischen 20 und 50 entspricht. Die psychomotorische Entwicklung von Kindern mit Down-Syndrom kann durch eine frühzeitige und intensive Förderung erheblich verbessert werden. Durch Unterricht in Integrationsklassen oder Spezialschulen kann eine begrenzte Berufsfähigkeit in geschützten Werkstätten erreicht werden. Die Lebenserwartung ist primär von den bei Geburt vorliegenden Organfehlbildungen abhängig und durch die Fortschritte in der Frühförderung und Medizin steigend. Die für das Down-Syndrom kritische Region 21q22.1-22.3 ist auch molekulargenetisch schon gut charakterisiert. Es konnten verschiedene Gene identifiziert werden, deren Produkte an der klinischen Ausprägung beteiligt sein können. So liegt in diesem Bereich das Gen für die Superoxydismutase

medgen 2019 · 31:289–296
<https://doi.org/10.1007/s11825-019-00253-8>
 © Der/die Autor(en) 2019

H.-C. Duba · W. Arzt

Pränataldiagnostik – klassische Analytik mittels Chorionzottenbiopsie und Amniocentese

Zusammenfassung

In diesem Artikel werden die Methoden der klassischen invasiven Pränataldiagnostik und die häufigsten, mittels konventioneller Zytogenetik diagnostizierten Chromosomenaberrationen beschrieben, um ihren, trotz der in anderen Beiträgen abgehandelten neuen Methoden, nach wie vor wichtigen Stellenwert herauszuheben.

Schlüsselwörter

Klassische invasive Pränataldiagnostik · Chorionzottenbiopsie · Amniocentese · Chromosomale Aberrationen, häufige pränatal entdeckte · Stellenwert der klassischen Pränataldiagnostik

Prenatal diagnosis—classical analytical methods by means of chorionic villi sampling and amniocentesis

Abstract

This article describes the classical invasive methods of prenatal diagnosis and the most commonly diagnosed chromosomal aberrations by means of conventional cytogenetics. In spite of new methods, which have been dealt with in other chapters, it is emphasized that the value of these classical methods is still significant.

Keywords

Classical invasive prenatal diagnosis · Chorionic villi sampling · Amniocentesis · Chromosomal aberrations, frequently detected prenatally · Significance of classical prenatal diagnosis

(SOD), ein Enzym mit Schutzfunktion vor freien Radikalen, die bei der Oxydation entstehen und möglicherweise am natürlichen Alterungsvorgang beteiligt sind. Da Patienten mit Trisomie 21 drei statt zwei dieser Erbanlagen besitzen werden durch den Gendosisseffekt bestimmte Genprodukte in höherer Dosis als normal hergestellt. So findet man z. B. eine um das 1,5-fach erhöhte SOD-

Konzentration [7]. Pränatale Therapien des Down-Syndroms an Mäusen sind in Erprobung [3].

Monosomie X (Turner-Syndrom)

Der klassische Karyotyp beim Turner-Syndrom ist 45,X. Es handelt sich um die einzige im Vollzustand, d.h. nicht in Mosaikform vorliegende, lebensfähige Monosomie beim Menschen. Neben dem 45,X-Karyotyp, welcher in ca. 49% der Fälle zu finden ist [6], finden sich Mosaik (z. B. 46,XX/45,X oder 46,XX/47,XXX/45,X), ein Isochromosom Xq, i(Xq), eine Deletion Xp, del(X)(p) oder ein Ringchromosom X, r(X) bzw. in 6% eine Zelllinie mit Y-chromosomalem Material. Bei Vorliegen von Y-chromosomalem Material können Stranggonaden mit dem Risiko für die Entstehung eines Gonadoblastoms vorliegen. Daher sollte bei einem 45,X-Karyotyp das Vorliegen von Y-chromosomalem Material molekularzytogenetisch oder molekulargenetisch ausgeschlossen werden. Jeder 10. Spontanabort im ersten Trimenon zeigt eine Monosomie X, pränatal findet sich häufig ein Hygroma colli. Bis zu 99% aller Feten mit Turner-Syndrom sterben intrauterin ab [13]. Die Häufigkeit unter Lebendgeborenen beträgt ca. 1:2000–1:2500. Das klinische Hauptmerkmal bei Mädchen mit Turner-Syndrom ist der Kleinwuchs. Er ist durch Hemizygotie bzw. Mutation eines Homeobox-Gens (SHOX) am kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp) zu erklären. Durch Wachstumshormongaben kann eine höhere Endgröße erreicht werden. Die Intelligenz ist im Normbereich. Bei Geburt findet sich häufig ein Lymphödem an den Füßen. An weiteren klinischen Auffälligkeiten werden ein Pterygium colli, ein charakteristisches Gesicht mit Ptosis der Augenlider und tiefem Nackenhaaransatz, ein Cubitus valgus und angeborene kardiovaskuläre Anomalien und Nierenfehlbildungen beobachtet. Es bestehen nahezu normale äußere und infantile innere Sexualorgane, keine Mammaentwicklung, eine primäre Amenorrhoe und Sterilität [7].

Zusatzbefunde in der Pränataldiagnostik

Die nachfolgend angeführten gonosomalen numerischen Chromosomenaberrationen werden sowohl pränatal als auch im Erwachsenenalter häufig als Zusatzbefund erhoben, da sowohl im Ultraschall als auch phänotypisch oft keine gravierenden Auffälligkeiten bestehen. Da von Schwangeren, bei denen die unten angeführten Karyotypen gefunden werden, oft ein Schwangerschaftsabbruch gewünscht wird, ist eine ausführliche genetische Beratung sinnvoll. Über die Tatsache, dass ein Schwangerschaftsabbruch bei den unten angeführten Syndromen sowie bei einem Turner-Syndrom ohne Ultraschallauffälligkeiten nicht in jedem Zentrum durchgeführt wird, ist ebenfalls aufzuklären.

Triple-X-Syndrom

Mit einer Häufigkeit von 1:800–1:1000 ist das Triple-X-Syndrom die häufigste Chromosomenaberration im weiblichen Geschlecht. 2/3 der Frauen mit Triple-X-Syndrom sind unauffällig und ihre körperliche Entwicklung verläuft altersentsprechend normal. Bei einem Teil der Frauen bestehen Zeichen einer ovariellen Insuffizienz mit unregelmäßigen Regelblutungen und früh einsetzendem Klimakterium. Etwa 3/4 der Frauen sind fertil, gonosomale Aberrationen bei ihren Kindern sind nicht – wie aufgrund der theoretischen Segregationsmöglichkeiten zu erwarten – häufiger als bei Frauen mit normalem Chromosomensatz. Ein Teil der Frauen mit Triple-X-Syndrom zeigt Sprachstörungen, leichte motorische Ungeschicklichkeiten und Anpassungsschwierigkeiten, wie man sie auch bei chromosomal unauffälligen Frauen findet. Vor allem bei Frauen mit mehr als drei X-Chromosomen wird eine geistige Retardierung beobachtet, wobei die Schwere mit der Anzahl der X-Chromosomen zunimmt [7].

Klinefelter-Syndrom

Der reine 47,XXY-Karyotyp liegt in etwa 80% der Klinefelter-Männer vor. Bei manchen Patienten liegt ein 48,XXXY-

Karyotyp oder ein 46,XY/47,XXY-Mosaik bis hin zu einem zytogenetisch unauffälligen weiblichen Karyotyp (46,XX) und einer kryptischen Translokation des SRY-Gens auf eines der beiden X-Chromosomen, vor (=XX testikuläre Dysgenese mit ähnlichem Phänotyp wie beim Klinefelter-Syndrom – eine pränatale Diagnose ist sehr unwahrscheinlich [10]). Das Klinefelter-Syndrom hat eine Häufigkeit von 1:500–1:1000 im männlichen Geschlecht. Die Patienten werden klinisch in der Pubertät wegen Ausbleiben der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, auffällig häufiger aber im Erwachsenenalter wegen einer Fertilitätsstörung und/oder Hypogonadismus diagnostiziert. Es finden sich häufiger ein Hochwuchs (ca. 10 cm größer als der Durchschnitt), eine fehlende bzw. spärliche Körperbehaarung, ein weiblicher Typ der Schambehaarung, eine Gynäkomastie, eine Hodenatrophie, eine Azoospermie, ein verminderter Testosteronspiegel im Serum und ein hypergonadotroper Hypogonadismus aufgrund einer erhöhten FSH-Produktion. Im höheren Alter kann sich eine Skoliose sowie eine Osteoporose entwickeln. Die Intelligenz zeigt eine große Variabilität, ist aber meistens im Normalbereich. Eine Testosteronsubstitution ab dem ca. 11. Lebensjahr bringt im Hinblick auf die geistige, verhaltensmäßige und sexuelle Entwicklung einen befriedigenden Erfolg, wird aber wegen der oft erst im Erwachsenenalter gestellten Diagnostik meist zu spät angewandt. Knaben, bei denen ein XXY-Karyotyp pränatal erhoben wird, haben hier v.a. in der Entwicklung einen Vorteil. Eine hormonelle Osteoporose-Prophylaxe ist notwendig [7].

XXY-Syndrom

Der Karyotyp 47,XXY stellt einen häufigen zytogenetischen Befund dar. Die Häufigkeit im männlichen Geschlecht beträgt 1:900–1:2000. Das XXY-Syndrom wird wegen der physischen Unauffälligkeit oft übersehen. Männer mit XXY-Syndrom sind überdurchschnittlich groß. Neben einem IQ (Intelligenzquotient), der um 10–15 Punkte unterhalb dem IQ von normalen Geschwister-

kindern liegen kann, stehen psychosoziale Probleme im Vordergrund. Dies äußert sich vor allem durch Kontaktschwäche und Anpassungsschwierigkeiten. Männer mit XYY-Syndrom sind fertil, es finden sich bei ihren Nachkommen keine, wie aufgrund der Segregationsmuster zu erwarten wäre, gehäuft gonosomalen Aberrationen [7].

Bei pränataler Diagnostik der vier klassischen geschlechtschromosomalen Auffälligkeiten 45,X; 47,XXX; 47,XXY; 47,XYY und unauffälligem Ultraschallbefund wird man in der genetischen Beratung oft vor große Probleme gestellt, da die Schwangeren häufig ein falsches Wissen über das Internet erhalten und vorgefasste Meinungen, v.a. im Hinblick auf die geistige Entwicklung, haben und einen Schwangerschaftsabbruch wünschen.

Mikrodeletionssyndrome werden pränatal vor allem bei auffälligem Ultraschall diagnostiziert

Das häufigste pränatal mittels FISH, MLPA oder (SNP-)Array diagnostizierte Mikrodeletionssyndrom ist das Di-George-Syndrom. Wenn im Ultraschall V.a. einen konotrunkalen Herzfehler diagnostiziert wird (z.B. eine Fallot-Tetralogie, ein unterbrochener Aortenbogen oder ein Ventrikel-Septum-Defekt), kann man mittels einer FISH-Sonde für die Di-George kritische Region 22q11.21-q11.23 rasch eine Diagnose stellen. Die Deletion ist üblicherweise ca. 3 Mb groß und enthält 25–30 Gene, wie z.B. das TBX1-Gen, welches für fünf phänotypische Auffälligkeiten des del22q11.2-Syndroms verantwortlich gemacht wird: eine auffällige Gesichtsform (langes ovales Gesicht mit kurzen Lidspalten, langes Mittelgesicht, eine auffällige Nase und abnorm geformte Ohren), ein Herzfehler, eine Thymushypoplasie, eine velopharyngeale Insuffizienz mit Gaumenspalte und eine Dysfunktion der Nebenschilddrüse mit Hypokalzämie. Die geistige Entwicklung ist bis auf Lernschwierigkeiten oft unauffällig. Circa 30 % der Betroffenen weisen eine milde intellektuelle Beeinträchtigung mit einem IQ von ca. 70–90 auf [10].

Andere Mikrodeletionssyndrome werden bei auffälligem Ultraschall heutzutage hauptsächlich mittels (SNP-)Array diagnostiziert. Dies sind z.B. das Williams-Beuren-Syndrom (7q11.2), das Prader-Willi- und das Angelman-Syndrom (15q11-q13), das Aicardi-Syndrom (Xp22), das Langer-Gideon-Syndrom (8q21.11-q24.13), das WAGR-Syndrom (11p13), das Rubinstein-Taybi-Syndrom (16p13.3), das Smith-Magenis-Syndrom (17p11.2), das Miller-Dieker-Syndrom (17p13.3) und das Alagille-Syndrom (20p11-12) und viele weitere [7]. Das Wolf-Hirschhorn-Syndrom und das Cri-du-Chat-Syndrom sind meistens mittel konventioneller Zytogenetik sichtbar und liegen nur in ca. 10 % als Mikrodeletion vor [11].

Unbalancierte Chromosomenaberrationen

Partielle Monosomien und Trisomien bis zu einer Größe von ca. 10 Mb können auch mit der konventionellen Zytogenetik diagnostiziert werden. Oft liegt die Ursache in einer balancierten Translokation bei einem Elternteil. Eine Chromosomenanalyse bei den Eltern ist daher der erste Schritt, um die Diagnose zu sichern. Balancierte Chromosomentranslokationen sind normalerweise für die Träger klinisch nicht relevant, da durch die Translokation kein Verlust oder Zugewinn von genetischem Material erfolgt. Für die nachfolgende Generation eines Translokationsträgers kann eine balancierte Translokation aber sehr wohl Bedeutung haben, weil es in der Meiose der Ei- oder Samenzellen zu einer unbalancierten Chromosomenkonstellation kommen kann. Eine solche unbalancierte Chromosomenkonstellation kann zur Geburt eines geistig und körperlich behinderten Kindes oder zu Aborten- und Totgeburten zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft führen. Generell kann man sagen, dass das Risiko für einen Träger einer balancierten Translokation, ein Kind mit einer geistigen und körperlichen Behinderung zu bekommen, von der Größe und Lokalisation der involvierten Chromosomenabschnitte abhängt. Je größer der unbalancierte Abschnitt ist, desto größer ist das Risiko

für eine Fehlgeburt, je kleiner der unbalancierte Abschnitt, desto größer ist das Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer geistigen und körperlichen Behinderung. Aufgrund der unterschiedlichen in eine balancierte Translokation involvierten chromosomalen Bruchpunkte lassen sich vier Risikogruppen definieren:

- a) Hohes Risiko von über 10 % für ein lebend geborenes Kind mit einer unbalancierten Chromosomenaberration.

In diese Gruppe fallen folgende Bruchpunktregionen: 1q43-q42, 2q35-q33, 3p25-p22, 4p16-p14, 5p14, 5q35-q34, 6q26-q21, 7p21-p15, 8q24-q21, 9p23-p21, 10p13-p12, 10q25, 17q23-q21, 18q22, 19q13, 20p11, 21q22-q21

- b) Mittleres Risiko von über 5–10 % für ein lebend geborenes Kind mit einer unbalancierten Chromosomenaberration.

In diese Gruppe fallen folgende Bruchpunktregionen: 2p23-p21, 4p13-p11, 5p13, 5q33-31, 8p23-p11, 9p13-p11, 10q24, 11q23, 12p11, 16p11

- c) Niedriges Risiko von unter 5 % für ein lebend geborenes Kind mit einer unbalancierten Chromosomenaberration.

In diese Gruppe fallen folgende Bruchpunktregionen: 1q32-q23, 2p16-p13, 2q32-q31, 3p21, 3qter-q21, 4qter-q21, 5p12-p11, 6pter-p21, 7p13-p11, 7qter-q22, 8q13-q12, 9qter-q21, 10p11, 10q23-q22, 11q22-q13, 12qter-q21, 13qter-q11, 14qter-q11, 15qter-q21, 16qter-q11, 17pter-p11, 18q21-q11, 22qter-q11

- d) Kein erkennbares Risiko für ein lebend geborenes Kind mit einer unbalancierten Chromosomenaberration.

In diese Gruppe fallen folgende Bruchpunktregionen: 1p34-p11, 1q22-q12, 2p12-p11, 2q23-q11, 3p14-p11, 3q13-q12, 4q13-q11, 6q16-q11, 7q21-q11, 9q13-q11, 10q21-q11, 11p13-p11, 12q15-q11, 15q15-q11, 17q12-q11, 19p11, 19q11, 20qter-q11

Diese Risikoziffern gelten für eine Einzelsegment-Imbalance nach 2:2-Nachbarschaftssegregation. Im Unterschied zur

2:2-Segregation gibt es noch die wesentlich komplexere 3:1-Segregation, die zu einer tertiären Trisomie und Monosomie oder zu einer Austauschtrisomie führen kann. In diesen Fällen sind die Risikoziffern oft vom Geschlecht des Translokationsträgers abhängig und variieren individuell. Eine invasive vorgeburtliche Diagnostik ist in diesen Fällen indiziert [5, 7, 12].

Gelegentlich findet man pränatal auch Feten mit einer de novo zytogenetisch balancierten Chromosomentranslokation und einem auffälligen Ultraschall. In solchen Fällen muss man daran denken, dass durch die Translokation ein den Phänotyp verursachender Gendefekt (z. B. Bruch im Gen, Deletion, Duplikation oder Positionseffekt) hervorgerufen wurde. Um dies abzuklären, ist primär ein (SNP-)Array durchzuführen. Ist dieser unauffällig, ist eine relativ aufwendige Diagnostik mit Bruchpunktklonierung und Sequenzierung des betroffenen Abschnittes notwendig, welche in der bestehenden Schwangerschaft routinemäßig oft zeitlich nicht zu schaffen ist. Das Morbiditätsrisiko für einen Feten mit einer de novo balancierten Translokation liegt bei 27 % [5].

Uniparentale Disomien (UPDs)

Mittels der CVS kann man Plazentamosaik erkennen und im Falle eines „trisomic rescues“ eine UPD-Analyse durchführen, vor allem, wenn eine klinisch relevante Erkrankung für das trisome Chromosom bekannt ist. Klinisch relevante UPDs sind:

- **UPD 6q24 pat:** Klinik mit transientem Diabetes mellitus und intrauterinem Kleinwuchs.
- **UPD 7 mat/UPD11p15 mat:** Silver-Russel-Syndrom: Kleinwuchssyndrom mit typisch kleinem dreieckigen Gesicht bei normalem Kopfumfang und Asymmetrie der Extremitäten. Normale bis leicht verminderte kognitive Fähigkeit bzw. Intelligenz.
- **UPD 11p25 pat:** Beckwith-Wiedemann-Syndrom mit Makroglossie, typischen Ohrfurchen, Bauchwanddefekten, Viszeromegalie, Hemi hypertrophie, neonataler Hypoglykämie, erhöhtem Risiko für maligne

abdominelle Tumoren. Die geistige Entwicklung ist oft normal.

- **UPD 14 pat:** Faziale Dysmorphien, kleiner glockenförmiger Thorax mit Rippendeformitäten, Bauchdeckendefekte, Plazentamegalie und Polyhydramnion.
- **UPD 14 mat:** motorische Entwicklungsstörung, Kleinwuchs, Hypotonie, frühzeitig einsetzende Pubertät, Skoliose.
- **UPD 15q11-q13 mat:** Prader-Willi-Syndrom: In der Frühentwicklung ausgeprägte muskuläre Hypotonie, Trinkschwäche, Gedeihstörung, hypoplastisches Genitale (Kryptorchismus, hypoplastisches Skrotum bzw. Labien). Nach dem 1. Lebensjahr Hyperphagie, Adipositas, faziale Auffälligkeiten, variable intellektuelle Beeinträchtigung. Im Kindes- und Jugendalter: Esssucht, Adipositas per magna, Kleinwuchs, Pubertas praecox, hypogonadotroper Hypogonadismus. Im Erwachsenenalter: Übergewicht, psychische Probleme, Tod oft durch aus der Adipositas resultierenden Komplikationen.
- **UPD 15q11-q13 pat:** Angelman-Syndrom: schwere psychomotorische Entwicklungsstörung mit Ataxie, Epilepsie, fehlender aktiver Sprache und typischem Verhalten (häufiges, grundloses Lachen – „happy puppets“). Postnatale Entwicklung einer Mikrozephalie sowie in Jugend- und im Erwachsenenalter eine zunehmende Progenie (prominentes Kinn).
- **UPD 20 mat:** Klinik mit Wachstumsstörung und Hyperaktivität [2, 10].

Eine Übersicht über klinisch relevante UPDs findet man auch in der von Thomas Liehr erstellten Datenbank (<http://upd-tl.com>).

Beruhet die UPD auf einem Plazentamosaik (dies ist bei der pränatalen Diagnostik meistens der Fall) müssen wegen der Gefahr einer plazentaren Unterversorgung die Feten, die häufig eine intrauterine Wachstumsretardierung aufweisen, im 3. Trimenon engmaschig mittels Dopplerultraschall überwacht werden.

Konklusion

Die klassische invasive Pränataldiagnostik ist nach wie vor ein wichtiges diagnostisches Werkzeug zur Erkennung von klassischen fetalen chromosomalen Aberrationen. Durch die Einführung der nicht invasiven Methoden wie z. B. dem „combined“ Test und der Analyse von fetaler DNA aus mütterlichem Blut hat zwar die Anzahl der invasiven Eingriffe abgenommen, die Entdeckungsrate genetischer Auffälligkeiten hat sich allerdings durch die zusätzliche Anwendung der neuen Methoden wie z. B. (SNP-)Array oder Panelsequenzierung wesentlich erhöht.

Fazit für die Praxis

- Obwohl sich durch die neuen, nicht invasiven Methoden (NIPT) und z. B. (SNP-)Array oder Panelsequenzierung in der Pränataldiagnostik ein weiterer diagnostischer Horizont aufgetan hat, wird die klassische invasive Pränataldiagnostik mittels CVS und AC ihren Stellenwert auch in Zukunft beibehalten. Dies vor allem, da das Eingriffsrisiko bis dato immer überschätzt wurde und mittels der invasiven Diagnostik in Kombination mit den neuen Methoden wie z. B. (SNP-)Array und Panelsequenzierung die höchste diagnostische Sicherheit zu erreichen ist.
- In diesem Artikel werden die Methoden der klassischen invasiven Pränataldiagnostik und die häufigsten mittels konventioneller Zytogenetik diagnostizierten Chromosomenaberrationen beschrieben, um ihren trotz der in anderen Beiträgen abgehandelten neuen Methoden nach wie vor wichtigen Stellenwert herauszuheben.

Korrespondenzadresse

Prim. Univ. Doz. Dr. Hans-Christoph Duba
Institut für Medizinische Genetik, Med Campus IV, Kepler Universitätsklinikum Linz
Krankenhausstraße 26–30, 4020 Linz, Österreich
hans-christoph.duba@kepleruniklinikum.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.-C. Duba und W. Arzt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Brun JL, Mangione R, Gangbo F, Guyon F, Taine L, Roux D, Maugey-Laulom B, Horovitz J, Saura R (2003) Feasibility, accuracy and safety of chorionic villus sampling: a report of 10741 cases. *Prenat Diagn* 23(4):295–301
- Eggermann T, Soellner L, Buiting K, Kotzot D (2015) Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. *Trends Mol Med* 21(2):77–87
- Guidi S, Stagni F, Bianchi P, Ciani E, Giacomini A et al (2014) Prenatal pharmacotherapy rescues brain development in a Down's syndrome mouse model. *Brain* 137:380–401
- Hahnemann JM, Vejerslev LO (1997) Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)—diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986–1992. *Prenat Diagn* 17(9):801–820
- Halgren C, Nielsen NM, Nazaryan-Petersen L, Silaharoglu A, Collins RL, Lowther C, Kjaergaard S, Frisch M, Kirchhoff M, Brøndum-Nielsen K, Lind-Thomsen A, Mang Y, El-Schich Z, Boring CA, Mehrjouy MM, Jensen PKA, Fagerberg C, Krogh LN, Hansen J, Bryndorf T, Hansen C, Talkowski ME, Bak M, Tommerup N, Bache I (2018) Risks and recommendations in prenatally detected de novo balanced chromosomal rearrangements from assessment of long-term outcomes. *Am J Hum Genet* 102(6):1090–1103
- Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, Skuse D (1997) Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 61(Pt 6):471–483
- Kraft HG, Duba HC (2007) Humangenetik. In: Schwarz S et al (Hrsg) *Pathophysiologie*. Wilhelm Maudrich, Wien, S2–13
- Maya I, Yacobson S, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, Agmon-Fishman I, Cohen-Vig L, Shohat M, Basel-Vanagaite L, Sharony R (2017) Cut-off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50(3):332–335
- Morin AM, Gatev E, McEwen LM, MacIsaac JL, Lin DTS, Koen N, Czamara D, Räikkönen K, Zar HJ, Koenen K, Stein DJ, Kobor MS, Jones MJ (2017) Maternal blood contamination of collected cord blood can be identified using DNA methylation at three CpGs. *Clin Epigenetics* 9:75
- Schaaf PS, Zschocke J (2018) *Basiswissen Humangenetik*. Springer, Berlin, S78–81, 285–287
- Schuffenhauer S (1999) Klinische Zytogenetik – gestern, heute, morgen: Ein Überblick. *medgen* 11:354–358
- Stengel-Rutkowski S et al (1988) Risk estimates in balanced parental reciprocal translocations. Analysis of 1120 pedigrees. *Monographies des Annales Genetique*
- Tariverdian G, Paul M (1999) *Genetische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer, Berlin, S48
- Weida J, Patil AS, Schubert FP, Vance G, Drendel H, Reese A, Dlouhy S, Bai S, Lee MJ (2017) Prevalence of maternal cell contamination in amniotic fluid samples. *J Matern Fetal Neonatal Med* 30(17):2133–2137
- Wulff CB, Gerdts TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A, Danish Fetal Medicine Study Group (2016) Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47(1):38–44

F.-Ulrich Hartl erhält Breakthrough-Preis 2020

Ehrung für die Entdeckung der Chaperone

F.-Ulrich Hartl, Direktor am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried, erhält zusammen mit US Kollege Arthur L. Horwich von der Yale School of Medicine und dem Howard Hughes Medical Institute den renommierten Breakthrough Preis in Life Sciences 2020.

Die beiden Forscher werden für die Entdeckung der molekularen Proteinfaltungshelfer der Chaperone, geehrt. Werden Proteine nicht richtig gefaltet, können diese verklumpen – eine Hauptursache für neurodegenerative Krankheiten. Der Preis wird am 3. November im Silicon Valley, USA überreicht und ist mit 3 Millionen US Dollar der höchst dotierte Wissenschaftspreis der Welt.

Dr. Christiane Menzfeld,
Max-Planck-Institut für Biochemie

Hier steht eine Anzeige.

