

## Aufklärung über die Durchführung eines nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT)

Sehr geehrte Schwangere, Frau .....,  
im Unterschied zu den invasiven Techniken wie Amniocentese (=Fruchtwasserpunktion) oder Cordocentese (=Nabelschnurpunktion) bergen die nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPD) durch einen nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) keine Gefahr einer Fehlgeburt bzw. Frühgeburt oder von sonstigen Nebeneingriffen. Aus diesem Grund stellt die Technik der nicht-invasiven pränatalen Testung ein alternatives oder zusätzliches Verfahren zum Ausschluss von einigen Chromosomstörungen, insbesondere der Trisomie 21, Trisomie 18 und Trisomie 13 dar. Vor der Durchführung dieses NIPT und der dafür notwendigen Blutentnahme bei Ihnen möchten wir Sie zu genetischen Fachtermini, genetischen Erkrankungen, die Grenzen und Tragweite sowie Konsequenz dieser Testmethode aufklären, damit Sie sich bewusst und freiwillig für die Durchführung eines NIPT entscheiden können.

### Was ist ein Chromosom?

In Form von Chromosomen ist das menschliche Erbgut in allen Zellen organisiert. Der Mensch hat 23 Chromosomenpaare in den Körperzellen, insgesamt also 46 Chromosomen. Die ersten 22 Paare sind durchnummeriert und werden „Autosomen“ genannt (Chromosom 1 bis Chromosom 22). Die letzten zwei Chromosomen bestimmen das Geschlecht und werden „Gonosomen“ oder „Heterosomen“ oder Geschlechtschromosomen (X und Y) genannt. Mädchen besitzen zwei X-Chromosomen und Jungen ein X- und ein Y-Chromosom. Veränderungen können bei den Chromosomen auftreten. In diesen Fällen spricht man von Chromosomenstörungen. Sie entstehen zufällig durch einen Fehler bei der Reifung von Ei- und Samenzellen (Keimzellen) oder – seltener – durch einen Fehler bei der Zellteilung während der Entwicklung der befruchteten Eizelle.

### Was sind Chromosomenstörungen?

Die Zellen vermehren sich dadurch, dass sie sich immer wieder teilen. Vor jeder Zellteilung verdoppeln sich die Chromosomen, um sich dann gleichmäßig auf die beiden neu entstandenen Zellen (=Tochterzellen) zu verteilen. Man unterscheidet die mitotische von der meiotischen Zellteilung. Die Mitose tritt in den Körperzellen und die Meiose bei der Zellteilung von Keimzellen auf. Die Keimzellen besitzen einen einfachen Chromosomensatz (=Haploidie) im Gegensatz zu den Körperzellen mit zweifacher Chromosomensatz (=Diploidie). Gesunde Zellen mit einem unauffälligen normalen Chromosomensatz sind euploid. Verlaufen die Zellteilungen fehlerhaft, verursacht sie eine Veränderung bei den Chromosomen der neu entstandenen Zellen. Man spricht dazu auch von einer Chromosomenstörung. Betrifft dies die Anzahl der Chromosomen, liegt eine numerische Chromosomenstörung (=Aneuploidie) durch eine Fehlverteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen vor. Zum Beispiel kann ein Chromosom fehlen (=Monosomie), d.h. es sind nur 45 Chromosomen in der Zelle, oder es ist ein Chromosom zu viel in den Zellen (=Trisomie), d.h. die Zelle besitzt 47 anstatt 46 Chromosomen. Betrifft die Veränderung den Aufbau der Chromosomen, handelt es sich um eine strukturelle Chromosomenstörung. In diesen Fällen fehlt zum Beispiel ein Stück eines Chromosoms (=Deletion), ein Stück ist überzählig (=Duplikation) oder eines wurde falsch in das Chromosom eingebaut (=Inversion) oder auf das Ende eines anderen Chromosoms übertragen (=Translokation). Eine Sonderform von Chromosomenstörungen sind sogenannte „**Mosaik**“. Bei einem Mosaik tragen Zellen eines Gewebes wie des Mutterkuchens oder des gesamten Organismus des Embryos/Fetus eine unterschiedliche genetische Information. Man unterscheidet dabei ein plazentares Mosaik vom embryonalen/fetalen Mosaik. Beim Erstgenannten betrifft das Mosaik nur den Mutterkuchen und beim Zweitgenannten betrifft das Mosaik nur das Ungeborene. Dadurch liegt jeweils eine fetoplazentare Diskrepanz vor, denn beide sind genetisch nicht identisch (s. Grenzen des NIPT). Das Mosaik kann aber auch sowohl das Kind als auch das seinen Mutterkuchen betreffen. Dies tritt auf, wenn durch ein „(begrenztes) gegenregulierendes Rettungsereignis“ (=englisch confined rescue event) gesunde Zellen neben den erkrankten Zellen sich weiter vermehren.

### Welche Erkrankungen werden durch eine Trisomie der Autosomen verursacht?

Die häufigste lebend auftretende Chromosomenstörung ist die Trisomie, bei welcher das jeweilige Chromosom statt doppelt in dreifacher Ausführung vorliegt. Zu den genetischen Erkrankungen, die durch eine Trisomie verursacht werden, sind das Down-Syndrom (=Trisomie 21), Edwards-Syndrom (=Trisomie 18) und Patau-Syndrom (=Trisomie 13). Die häufigste auftretende Trisomie ist die Trisomie 21, bei der das Chromosom 21 in den Körperzellen dreimal anstatt zweimal vorliegt. Sie kommt ungefähr einmal in 500 bis 800 Geburten vor und ist mit dem Leben vereinbar, wenn schwere Organfehlbildungen nicht vorliegen. Mit zunehmendem Alter einer Frau, aber auch des Mannes, nimmt das Risiko einer Fehlverteilung des Chromosoms 21 zu. Viel seltener kommt eine Trisomie 18 vor. Sie tritt ungefähr bei einem von 5.000 Neugeborenen auf. Noch seltener ist eine Trisomie 13. Gemäß Schätzungen kommt sie einmal bei 16.000 Geburten vor. Alle drei Trisomien gehen mit einer geistigen Behinderung und eventuellen Organfehlbildungen einher. Einige Organfehlbildungen sind derartig schwerwiegend und nicht mit dem Leben vereinbar, sodass die betroffenen Kinder mit Trisomie 13 und Trisomie 18 bereits während der Schwangerschaft oder kurz nach der Geburt bzw. im Kleinkindalter versterben. Alle drei oben genannten Trisomien sind nicht heilbar. Wird eine der drei o.g. Trisomie diagnostiziert, kann eine vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung aus medizinischen Gründen in Erwägung gezogen werden.

### Welche Erkrankungen werden durch eine Trisomie der Geschlechtschromosomen verursacht?

Werden die Geschlechtschromosomen falsch verteilt, werden das Triple-X-Syndrom, Klinefelter-Syndrom bzw. das Diplo-Y-Syndrom verursacht. Sie sind alle drei lebensfähig und werden in Folgenden näher erläutert.

Das **XXX-Syndrom** oder **Triple-X-Syndrom** kommt 1 von 1000 Geburten vor und betrifft nur die weiblichen Neugeborenen. In den Körperzellen liegt ein überzähliges X-Chromosom, also insgesamt drei X vor, daher spricht man auch von einer **Trisomie X**. Der Großteil der Betroffenen sind ohne physischen Auffälligkeit. Betroffene sind eher hochwüchsig. Sie können eine Lernbehinderung im Bereich der Sprache und eine eingeschränkte Feinmotorik aufweisen. Teilweise zeigen die betroffenen Frauen eine nicht ausreichende Hormonproduktion durch die Ovarien (=Ovarieninsuffizienz), wodurch eine sekundäre Amenorrhoe (=fehlende Menstruation) und eingeschränkte Fruchtbarkeit verursacht werden. Zusätzlich kann aufgrund der Ovarieninsuffizienz die Menopause (=Klimakterium) verfrüht eintreten.

Das **XXY-Syndrom** oder **Klinefelter-Syndrom** kommt einmal bei 1-2 von 1000 Geburten vor und betrifft nur männlichen Neugeborenen. Betroffene Jungen haben in den Körperzellen ein X-Chromosom zuviel. Folglich bilden sie daher mehr an weibliches Sexualhormon und leiden somit unter dem Testosteronmangelsyndrom, welches ab der Pubertät sich an den fehlenden sekundären Sexualmerkmalen (Bartwuchs, Stimmbruch, Hodenvolumenzunahme) und der Feminisierung des Mannes bemerkbar macht. Bei einer Testosterontherapie entwickeln sich die Jungen zu normal intelligenten Männern. Aufgrund der verminderten Spermatogenese (=Bildung von Spermien) tritt eine Einschränkung der Zeugungsfähigkeit auf.

**XXY-Syndrom** oder **Diplo-Y-Syndrom** oder **Jacobs-Syndrom** tritt einmal von 1000 Geburten auf und betrifft nur die männlichen Neugeborenen. Betroffene haben einen Y mehr in den Körperzellen als normale Jungen/Männer, wodurch sie mehr Testosteron produzieren. Folglich haben sie einen erhöhten Großwuchs mit langen Händen und Füßen. Der erhöhte Testosteronspiegel ruft zusätzlich einen Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom, eine vermehrte Impulsivität und erhöhte Unruhe hervor. Die betroffenen Männer sind normal intelligent, leiden aber unter einer schlechten Feinmotorik. Einige Betroffene haben eine verringerte Spermienqualität aufgrund des Hodenhochstandes.

### Welche Erkrankung wird durch eine Monosomie verursacht?

Wenn ein Chromosom eines Chromosomenpaares fehlt, also nur einmal statt wie üblich zweimal vorhanden ist, nennt man dies Monosomie. Bei der Monosomie X (X0), auch Turner-Syndrom oder Ullrich-Turner-Syndrom genannt) fehlt das zweite Geschlechtschromosom. Sie ist die einzige lebensfähige Monosomie beim Menschen, wenn das Turner-Syndrom mild ausgeprägt ist. Bei einer schweren Ausprägung verstirbt der Fetus (=das Ungeborene) im Verlauf der Schwangerschaft. Das Turner-Syndrom betrifft nur Mädchen und kommt ungefähr einmal bei 2500 weiblichen Neugeborenen vor. Betroffene sind normal intelligent und zeigen einen Kleinwuchs. Die betroffenen Mädchen weisen eine verzögerte Pubertät mit dem Fehlen der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmalen (Brust, Fettverteilung) und Ausbleiben der Menstruation auf. Durch eine Hormonbehandlung können sich Betroffene regelrecht entwickeln und ein normales Leben führen. Es liegt bei diesen Frauen aufgrund der degenerierten Ovarien (=Eierstöcke) eine Unfruchtbarkeit vor.

### Welche Erkrankung wird durch eine Deletion/Mikrodeletion verursacht?

Mikrodeletionen sind sehr kleine chromosomale Verluste, die häufig mehrere Gene betreffen. Der Verlust dieser Gene führt zu spezifischen klinischen Auffälligkeiten. Eine dieser Auffälligkeiten manifestieren sich vorgeburtlich und sind durch Ultraschalluntersuchungen feststellbar. Die folgenden Mikrode-

letionen, 1p36, 4p16.3, 17p11.2 und 22q11.2 lösen genetische Erkrankungen/Syndrome aus, welche im Anschluss näher erläutert werden.

Die **Mikrodeletion 22q11.2** ist die häufigste Mikrodeletion beim Menschen und tritt bei einem von ungefähr 4.000 Neugeborenen auf. Sie bewirkt eine Entwicklungsstörung der embryonalen Strukturen, nämlich der dritten und vierten Schlundtasche. Daraus resultierende Organe wie Herz, Thymus und Gesicht weisen oft Fehlbildungen auf, welche unter dem **Di-George-Syndrom** zusammen gefasst werden. Die Betroffenen haben oft einen Herzfehler in Kombination mit Gaumenspalten und/oder Auffälligkeiten des Thymus auf. Ein Fehlen oder ein zu kleiner Thymus kann ein T-Zelldefekt und folglich eine Immunschwäche verursachen. Häufig ist eine Entwicklungsverzögerung und mentale Retardierung der Betroffenen zu beobachten.

Die **Mikrodeletion 1p36** tritt bei einem von ungefähr 10.000 Neugeborenen auf. Im Rahmen der pränatalen Diagnostik empfiehlt sich eine Untersuchung vor allem bei Herzfehlern in Kombination mit Auffälligkeiten des Gesichts und des Schädels. Des Weiteren ist eine vorgeburtliche Wachstumsstörung zu beobachten. Die Betroffenen weisen eine Entwicklungsverzögerung und reduzierte Intelligenz auf. Des Weiteren leiden sie an Krampfanfällen, Muskelhypotonie und Schwerhörigkeit.

Die **Mikrodeletion 17p11.2** tritt bei einem von ungefähr 25.000 Neugeborenen auf und führt zum **Smith-Magenis-Syndrom**. In der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Feten zeigen in der Regel Ultraschallauffälligkeiten mehrerer Organsysteme (Herz, Nieren, Harnwege und Anomalien des ZNS, Auffälligkeiten des Gesichts und des Schädels und Skelettfehlbildungen). Die Betroffenen haben häufig ein intellektuelles Defizit mit verzögerter sprachlicher und motorischer Entwicklung und psychiatrischen Auffälligkeiten.

Die **Mikrodeletion 4p16.3** führt zum **Wolf-Hirschhorn-Syndrom**. Die Häufigkeit bei Neugeborenen liegt bei ca. einem von 100.000. Betroffene Feten zeigen in der Regel Ultraschallauffälligkeiten mehrerer Organsysteme in Kombination mit einer schweren Wachstumsstörung. Die Betroffenen weisen eine Entwicklungsstörung mit typischen kraniofazialen Merkmalen, verlangsamtem Wachstum, intellektueller Behinderung, schwer verzögerter psychomotorischer Entwicklung, Krampfanfällen und Muskelhypotonie auf.

#### Wann ist der NIPT sinnvoll?

Der NIPT ist sinnvoll für die Schwangeren mit einem auffälligen Vorbefund wie einem auffälligen Ersttrimester-Screening, auffälligem Triple-Test und einem auffälligen Ultraschallbefund mit einem Hinweis auf das Vorliegen einer Trisomie 21, Trisomie 18 oder Trisomie 13, einer Monosomie X (Turner-Syndrom) und einer Mikrodeletion 1p36, 4p16.3, 17p11.2 und 22q11.2 Die Durchführung des NIPT ist sinnvoll ab der 12. SSW nach einer Ultraschalluntersuchung wie der frühen Feindiagnostik oder der Kontrolle der kindlichen Herzaktivität.

#### Wie funktioniert der NIPT?

Das Prinzip der nicht-invasiven pränatalen Tests besteht darin, die zellfreie (englisch cell free = cf)DNA im mütterlichen Blutplasma molekulargenetisch zu analysieren und mit Hilfe eines Programms auszuwerten. Das Ergebnis ist ein Risikowert, welcher das genetische Erkrankungsrisiko der Plazenta wieder gibt. Aufgrund des gemeinsamen Ursprungs aus der Zygote sind die Plazenta und der Fetus in der Regel in 98-99% der Fälle genetisch identisch. Deshalb wird aus diesem Risikowert indirekt eine Aussage über den genetischen Zustand des Fetus getroffen.

Unter den zellfreien (cf)DNA-Bruchstücken verschiedener Längen befinden sich im 1. Trimester ungefähr 4-10% bzw. ab dem 2. Trimester ungefähr 20% zellfreie **syncytiotrophoblastidäre** bzw. **plazentare** (=zellfreie fetale) DNA-Fragmente. Sie entstammt der Plazenta (=Mutterkuchen). Die Plazenta entwickelt sich parallel zum Fetus (= ungeborenen Kind) als **extra-fetales** Nährorgan. Aufgrund des gemeinsamen Ursprungs aus der Zygote ist sie in der Regel in 98-99% der Fälle genetisch identisch mit dem Fetus. In 1-2% der Fälle liegt eine feto-plazentare Diskrepanz vor, d.h. der Fetus und seine Plazenta sind genetisch ungleich. Es liegt somit ein Mosaik vor. Dieses Mosaik kann nur die Plazenta (= plazentares Mosaik) oder nur den Fetus (= fetales Mosaik) oder beide betreffen. Beim plazentaren Mosaik ist die Plazenta erkrankt, wodurch die Versorgung des gesunden Fetus beeinträchtigt ist. Die Folge ist eine fetale Wachstumsretardierung, welche eine engmaschige Schwangerschaftsbetreuung erfordert. Diese erfolgt in Form einer regelmäßigen fetalen Wachstumskontrolle mit einer utero-plazentaren und materno-fetalen Blutdurchflussmessung bei der Mutter und dem ungeborenen Kind sowie der CTG (=Kardio-Tokographie (=Herz-Wehenschreiber)) etc.

#### Erkennungsrate der NIPT

Die NIPT erkennen mit einer Detektionsrate von 99% die Trisomie 21 und mit einer Erkennungsrate von mehr als 90% die Trisomie 18, die Trisomie 13 und die Monosomie X (Turner-Syndrom). Zu 75% werden die zuvor beschriebenen Mikrodeletionssyndrome erkannt. Dabei beträgt die falsch-positive Rate ca. 0,1% das heißt in 1 von 1000 Fällen wird eine oben genannte chromosomale Erkrankung festgestellt, obwohl diese nicht vorliegt. Dies ist der Fall, wenn der Fetus gesund ist und seine Plazenta erkrankt ist. Die falsch-negative Rate liegt bei ca. 0,01%, das heißt in 1 von 10000 Fällen wird eine der oben genannten chromosomalen Störung nicht erkannt bzw. übersehen. Dies ist der sehr seltene Fall, wenn der Fetus erkrankt, aber sein Mutterkuchen gesund ist.

#### Grenzen der NIPT

Alle NIPT erkennen keine Organfehlbildung. Somit können die NIPT weder einen Herzfehler noch eine Spaltbildung der Bauchwand oder einen offenen Rücken (Spina bifida) erkennen. Die Chromosomenmosaiken und Chromosomentranslokation werden eingeschränkt erkannt. Zu wenig zellfreie fetale DNA-Fragmente bei hohem maternalem BMI können zu keinem Ergebnis führen. Eine verschwiegene Eizellspende und vanishing twin (ein von beiden Zwilling (ab)gestorben) können zu eingeschränkten Aussagen führen.

#### Kosten der NIPT-Varianten

Derzeit werden in Deutschland die NIPT-Varianten Fetalis-Test, Harmony-Test, Praena-Test, Previa-Test und Varacity-Test als Selbstzahler/IGeL angeboten. Die Kosten des NIPT werden von den gesetzlichen Krankenkassen nur in Einzelfallentscheidungen erstattet. Der Preis für die Durchführung des NIPT beginnt ab 199 EUR für Trisomie 13,18 und 21 und ab 129 EUR für nur Trisomie 21. Zusätzlich zum NIPT- Kosten kommen noch die Kosten für die ärztliche Beratung, Blutabnahme und Ultraschalluntersuchung sowie für eventuelle ärztliche Bescheinigung zur Notwendigkeit der Durchführung eines NIPT. Diese belaufen sich auf 50 EUR bis 140 EUR.

#### Auffällige NIPT-Risikokalkulation erfordert eine Fruchtwasserpunktion zur Bestätigung

Wird eine Chromosomenanomalie bzw. ein der oben beschriebenen Mikrodeletionssyndrome kalkuliert, muss eine Fruchtwasserpunktion und eine genetischen/biochemischen Fruchtwasseruntersuchung zur Bestätigung durchgeführt werden.

#### Tragweite eines auffälligen NIPT-Befundes

Aufgrund der Risikokalkulation für das Vorliegen einer Chromosomenstörung können bei der Schwangeren Verunsicherung und ethische und psychosoziale Konflikte entstehen. Insbesondere bestehen sie bei einer geistigen und körperlichen Behinderung des ungeborenen Kindes, welche mit einem schweren Erkrankungsverlauf oder einer eventuellen Nichtlebensfähigkeit wegen den schweren Organfehlbildung verbunden sein kann, denn die Schwangere muss sich zwischen dem Austragen und der medizinisch begründeten vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung eventuell mit einem Fetoizid straffrei nach §218a StGB entscheiden. Unter dem Fetoizid versteht man die Tötung des Ungeborenen im Mutterleib um eine Lebendgeburt zu verhindern bzw. um eine Totgeburt sicherzustellen

Bitte Fragen Sie, wenn etwas unklar ist!

Persönliche Fragen: .....

Mit meiner Unterschrift stimme ich der Blutprobenentnahme und der genetischen Analyse (Risikoberechnung für die Trisomie 21, 18/13, die oben beschriebene Mikrodeletionssyndrome) auf Grundlage des Gendiagnostik-Gesetzes zu. Ich bin darauf hingewiesen worden, dass ich eine genetische und/oder psychosoziale Beratung (insbesondere bei einem auffälligen Befund) in Anspruch nehmen kann. Von meinem Recht auf Nichtwissen kann ich jeder Zeit Gebrauch machen. Ich wurde über die Bedeutungen, Tragweite, Auswirkungen und Grenze der Risikokalkulation/des NIPT aufgeklärt und hatte eine ausreichende Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung. Hiermit willige ich freiwillig in die Durchführung des NIPT ein. Die Einwilligung kann ich jederzeit bis zur Untersuchung/Analyse widerrufen. Das NIPT ist eine Selbstzahler-Leistung und wird von den gesetzlichen Krankenkassen nicht getragen. Die Kosten der Laborleistung und Risikokalkulation werden gesondert durch das Labor berechnet, wobei die Rechnung Ihnen zugesandt wird.

Cottbus, den .....

Unterschrift Schwangere

Unterschrift Frauenärztin