

1 Abteilung Medizinische Genetik, Universitäts-Kinderspital beider Basel

2 Universitäts-Frauenklinik Basel

3 Aristogen GmbH Ingelheim

Zusammenfassung

Die Indikationsstellung zur pränatalen Chromosomendiagnostik befindet sich im Umbruch. Eine Risikoabschätzung, die allein auf dem mütterlichen Alter basiert, wird zunehmend obsolet und durch eine zusätzliche Berücksichtigung von biochemischen Parametern im mütterlichen Serum sowie sonografischen Kriterien bereits im ersten Schwangerschaftstrimenon verbessert. Diese komplexeren Zusammenhänge erzeugen einen erheblichen Beratungsbedarf. Methodisch hat die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) die diagnostischen Möglichkeiten bei spezifischen Indikationen dramatisch verbessert. Die neuen komplexen FISH-gestützten Verfahren der differentiellen Chromosomendarstellung (M-FISH, R-FISH, SKY etc.) haben die konventionelle Chromosomenanalyse in der Routine- und Primärdiagnostik jedoch nicht ersetzen können. Der wachsende Wunsch nach einer möglichst raschen Diagnostik führt zum komplementärer Einsatz von Interphase-FISH oder molekulargenetischen Analysemethoden. Insbesondere letztere könnten mit Fortschreiten der Automatisierung die konventionelle Chromosomenuntersuchung für einen gezielten Aneuploidieausschluss ersetzen.

Schlüsselwörter

Pränatale Diagnostik, Amniozentese, Chorionbiopsie, Serumscreening, Ultraschalldiagnostik

Summary

In prenatal service cytogenetics risk estimates will no longer be based on advanced maternal age alone but rather on a combination of maternal age, biochemical parameters in the maternal serum and sonographic criteria evaluated as early as in the first trimester of pregnancy. This more complex approach will generate a considerable additional demand for counseling. Fluorescence in situ hybridisation (FISH) has dramatically improved the diagnostic performance with specific indications. The new FISH-based techniques for differential chromosome identification, however, did not replace conventional chromosome analysis as a routine or primary diagnostic tool. The growing demand for rapid karyotyping leads to the complementary use of interphase FISH or molecular genetic approaches to aneuploidy testing. With progressing automation the latter might replace conventional chromosome analysis for a selective exclusion of aneuploidy in routine diagnosis.

Keywords

Prenatal diagnosis, amniocentesis, chorion villi sampling (CVS), maternal screening, ultrasound diagnosis

Indikationen

Eine pränatale Chromosomenuntersuchung zählt zu den diagnostischen Massnahmen, für die eine Indikation gefordert wird (Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 1998). Begründet wird dies zumeist mit den Risiken des Eingriffs, der zur Gewinnung geeigneter Zellen erforderlich ist.

Mütterliches Alter

Weitaus häufigste Indikation für eine pränatale Chromosomenuntersuchung ist nach wie vor das „erhöhte“ mütterliche Alter (die sogenannte Altersindikation). Familiäre Chromosomenaberrationen und andere klassische zytogenetische Indikationen, auf deren Diskussion hier verzichtet wird, spielen dagegen zahlenmässig eine untergeordnete Rolle. Risikoabwägungen und Untersuchungskapazitäten waren die entscheidenden Kriterien, die in der Praxis zur Evolution einer mütterlichen Altergrenze führten, deren Überschreiten als Voraussetzung für eine Indikation zur pränatalen Chromosomendiagnostik angesehen wurde. In vielen Ländern lag diese bei 35 Jahren. Ungereimtheiten und eine gewisse Beliebigkeit dieses Vorgehens wurden unter anderem von Schmidtke (1995) diskutiert.

Aus medizinischer Sicht ist ein Pränatalscreening auf der Basis der Altersindikation problematisch: nur etwa 25% der Aneuploidien, gemessen am Anteil aller betroffenen Neugeborenen, werden pränatal diagnostiziert. Frauen, die jünger als 34 Jahre alt sind, können die pränatale Diagnostik nur auf Grund einer psychologischen Indi-

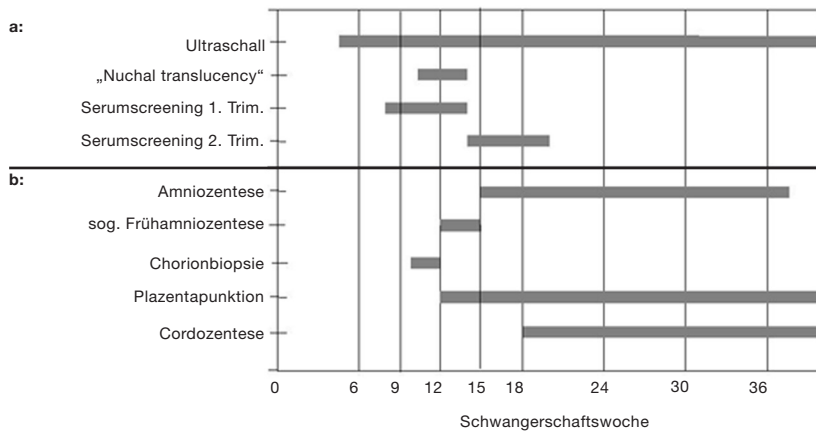


Abb 1
Chromosomenanomalien. Methoden zur pränatalen Risikoabschätzung und Diagnostik

a: nichtinvasiv, Risikoabschätzung
 b: invasiv, diagnostisch

kation erhalten. Auch wenn manche Frauenärzte und Humangenetiker dem Wegfall der Altersindikation eher skeptisch gegenüberstehen, darf die alleinige Verwendung des mütterlichen Alters bei der Risikoabschätzung für Aneuploidien heute als überholt gelten.

Nichtinvasive Screeninguntersuchungen zur Risikoabschätzung

In zahlreichen Studien, darunter auch prospektiven, wurde mittlerweile die Überlegenheit einer Kombination von mütterlichem Alter, biochemischen und sonographischen Parametern bei der Aneuploidierisikoabschätzung belegt (Wald et al. 1988; Pauer and Rauskolb 1999). Die Untersuchung von Alpha-Fetoprotein (AFP), humanem Choriongonadotropin (hCG), unkonjugiertem Östriol (E_3) im Serum Schwangerer innerhalb des zweiten Schwangerschaftstrimenons zur Risikoabschätzung für Trisomie 21 ist heute etabliert. Auch wenn über die Auswahl dieser Parameter, die Einbeziehung weiterer Serumparmeter oder die Ausdehnung des Screenings auf zusätzliche Chromosomenanomalien weiter diskutiert wird, besteht heute kein Zweifel, das die Verwendung dieses Ansatzes eine gegenüber früher wesentlich bessere Gesamterdeckungsrate von etwa 60–70 % für Trisomie 21 bietet, die jedoch altersabhängig ist. Die Skepsis, mit der diesem sogenannten Triple-Test begegnet wird, steht im Gegensatz zu seiner Popularität. Seine Diffusion in die ärztliche Praxis gilt als Paradigma für schlechtes Management der Einführung einer an sich positiven methodischen Verbesserung in den sen-

siblen Bereich der Pränataldiagnostik. Dabei mangelte es vor allem an Aufklärung der Betroffenen und Qualitätssicherung der Bestimmungsmethodik und Risikoberechnung.

Mit dem freien β -hCG und PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) wurden zwei weitere Parameter eingeführt, die eine vergleichbare – wenn nicht bessere – Entdeckungsrate im ersten Schwangerschaftstrimenon versprechen (Wald et al. 1995). Die Thermolabilität der freien β -hCGs kann dabei in der Routinediagnostik problematisch sein, so dass zusätzlich noch andere Parameter (z.B. GesamthCG) evaluiert werden müssen. Die Einführung eines Serumscreenings im ersten Schwangerschaftstrimenon ist grundsätzlich zu begrüßen, da sie die z.T. sehr späte invasive Diagnostik nach positivem Triple-Test-Befund vermeiden hilft. Als weiterer Parameter zur Risikobestimmung für Trisomie 21 und vermutlich auch andere Chromosomenanomalien wird die Messung der Hautdicke im fetalen Nackenbereich herangezogen („nuchal translucency“) (Snijders and Nicolaides 1996). Ein wichtiges praktisches Problem ist hier eine Standardisierung der Messmethodik. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand bietet eine Kombination aus Serumscreening und sonographischer Messung der „nuchal translucency“ im ersten oder frühen zweiten Schwangerschaftstrimenon die bestmögliche Risikoabschätzung als Grundlage für eine Entscheidung pro oder contra weitere invasive Diagnostik.

Darüberhinaus wurde für zahlreiche weitere sonografisch diagnostizierbare fetale Fehlbildungen (z.B. Herzfehler) oder Anomalien der Fruchtwassermenge bzw. der Plazentastruktur etc. eine mehr oder weniger unspezifische, teils sehr ausgeprägte, Risikorerhöhung für Chromosomenanomalien gefunden. Diese sind im Gegensatz zu den oben genannten quantitativen Merkmalen meist nicht für eine formale Risikoberechnung geeignet, geben jedoch vielfach Anlass für eine invasive Diagnostik, auch wenn exakte Risikoangaben aus prospektiven Studien häufig noch fehlen.

Vorschläge für eine rationale Indikationsstellung zur pränatalen Chromosomendiagnostik

Im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung sollte jede Schwangere möglichst frühzeitig unabhängig von ihrem Alter über die Möglichkeiten der Risikoabschätzung für Chromosomenanomalien des Kindes beraten werden. Ausgehend vom altersspezifischen a priori-Risiko sollten sowohl die biochemischen als auch sonografischen Methoden der Risikomodifikation diskutiert werden. In Kenntnis der Aussagefähigkeit dieser Untersuchungen, jedoch auch ihrer Limitationen und denkbaren Konsequenzen sollte die Schwangere zunächst zu einer möglichst autonomen Entscheidung für oder gegen weitere Massnahmen zur Risikospezifizierung kommen. Im Anschluss an die Risikoeermittlung sollte unter Berücksichtigung der Eingriffsrisiken und der Konsequenzen bei Diagnose einer Chromosomenan-

Tab 1
Labormethoden in der pränatalen Chromosomendiagnostik

Methode	Anwendung	Dauer (Tage)
Konventionelle Chromosomenanalyse	„Goldstandard“. Aus Amnionzellen, Chorionzotten, fetalen Lymphozyten und anderen fetalen Geweben bzw. Körperflüssigkeiten. Zellkultur erforderlich. Diagnostik numerischer und struktureller Chromosomenanomalien. Strukturanomalien nur soweit mikroskopisch erkennbar, d.h. abhängig von Bandenauflösung und subjektiven Kriterien, z.Zt. keine Standards für Strukturanalyse.	7–14
Direkte Chromosomenpräparation	Nur aus Chorionzotten. Diagnostik numerischer und struktureller Chromosomenanomalien. Strukturanalyse nur eingeschränkt möglich wegen beschränkter technischer Qualität der Chromosomenpräparation.	1–3
FISH an Metaphasechromosomen	An allen Chromosomenpräparationen. Keine Routineanwendung. Zur Diagnostik von Mikrodeletionssyndromen bei gezieltem Verdacht, manchen Strukturanomalien Markerchromosomen und anderen unklaren Chromosomenbefunden.	1
FISH an Interphasezellen	An allen kernhaltigen Zellen. Diagnostik numerischer Chromosomenanomalien. Zahl der untersuchten Chromosomen in der Routinediagnostik noch begrenzt.	1
Molekulargenetische Aneuploidiediagnostik	An DNA. Diagnostik numerischer Chromosomenanomalien durch Untersuchung von DNA-Polymorphismen mithilfe einer quantitativen PCR. Zahl der untersuchten Chromosomen in der Routinediagnostik noch begrenzt.	1

omalie die Entscheidung für oder gegen eine pränatale Chromosomenuntersuchung getroffen werden. Nach gegenwärtiger Erfahrung bedeutet dieses Vorgehen eine deutliche Zunahme des Beratungsaufwandes, der jedoch unerlässlich erscheint, wenn man der immer wieder beklagten Verunsicherung vieler Schwangerer wirksam begegnen will. Eine gute Möglichkeit, anstehende Entscheidungen in Ruhe zu besprechen und zu überdenken, bietet eine frühzeitige genetische Beratung. Nach unserer eigenen Erfahrung trägt eine vertrauensvolle Zusammenarbeit zwischen Frauenarzt und Humangenetiker wesentlich dazu bei, die komplexen Zusammenhänge verständlich zu machen und unnötige Ängste und Verunsicherungen zu vermeiden. Noch zu wenig werden dabei die Möglichkeiten einer schriftlichen oder multimedialen Informationsvermittlung genutzt. Ein grosses ungelöstes Problem ist die Diskussion komplexer Zusammenhänge mit Schwangeren aus anderen Kulturkreisen mit beschränkten Sprachkenntnissen.

Da das mütterliche Alter lediglich einer von mehreren relevanten Parametern ist, wird die Altersindikation ihre Bedeutung in absehbarer Zeit verlieren. Wir schlagen vor, die individuelle Entscheidung der betroffenen Schwangeren nach angemessener Aufklärung und dem Angebot einer Risikospezifizierung durch geeignete Untersuchungsmaßnahmen ohne Einschränkungen als Indikation zur pränatalen Chromosomendiagnostik zu akzeptieren (s.a. Schmidtke 1995).

Methoden in der pränatalen Chromosomendiagnostik (Abb 1)

Amniozentese

Chromosomenuntersuchungen an Fruchtwasserzellkulturen nach *Amniozentese* im zweiten Trimenon gelten auch heute noch als „Goldstandard“ bei pränatalen zytogenetischen Untersuchungen. Weite Verbreitung, hohe Erfolgsquote und diagnostische Zuverlässigkeit sind ebenso wie die Möglichkeit einer problemlosen Probenverschickung klare Vorteile dieser Methode. Die Risiken der Amniozentese sind gut untersucht, der Eingriff gilt als vergleichsweise einfach. Die relativ lange Untersuchungsdauer (durchschnittlich 14 Tage im deutschen Qualitätssicherungsprogramm) sowie der in der Vergangenheit meist späte Untersuchungszeitpunkt zählen zu den wichtigsten Nachteilen der Methode. Insbesondere Schwangerschaftsabbrüche nach pathologischem Befund im späten zweiten Trimenon können zu schweren Belastungen bei betroffenen Schwangeren, Hebammen und Geburtshelfern führen.

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)

Frühere Bemühungen, die lange Untersuchungsdauer beträchtlich abzukürzen (Pipettenmethode nach Claussen u.a.), fanden wegen der anspruchsvollen Methodik keinen Eingang in die Routinediagnostik. Erst mit der Etablierung der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) ergab sich die Möglichkeit einer raschen Diagnostik ausgewählter Aneuploidien an unkultivierten Amnionzellen (Interphase-

FISH), die innerhalb sehr kurzer Zeit bei Schwangeren und Frauenärzten populär wurde (Tab 1). Sonden der jüngsten Generation erlauben bei Beachtung massgeblicher Grundregeln (siehe dazu die Leitlinien der GfH 1998) eine relativ zuverlässige Diagnostik numerischer Anomalien für eine begrenzte Zahl von Chromosomen, meist 13, 18, 21, X, Y, an wenigen Millilitern Fruchtwasser vor der konventionellen Chromosomenuntersuchung (Eiben et al. 1998). Die Entdeckungsrate aller unbalancierten Chromosomenanomalien hängt von der Indikation ab: sie ist hoch bei Schwangeren mit spezifischem Risiko für eine Aneuploidie der untersuchten Chromosomen, jedoch u.U. recht niedrig (60–70 %) bei unspezifisch erhöhten Risiko für unbalancierte Chromosomenanomalien, beispielsweise bei auffälligem Sonographiebefund. Eine im Ergebnis vergleichbare Diagnostik ist molekulargenetisch durch Untersuchung geeigneter DNA-Polymorphismen mithilfe einer quantitativen PCR möglich.

Frühamniozentese

Bald nach Einführung der Ersttrimesterdiagnostik aus Chorionzotten wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen versucht, auch den Amniozentesezeitpunkt in das erste Schwangerschaftstrimenon zu verlegen. Die *Frühamniozentese* erwies sich als anspruchsvoller und die geringere Fruchtwassermenge machte vielfach eine Anreicherung von Amnionzellen (z.B. durch Filtration und Reinfusion) erforderlich, um einen akzeptablen Kulturerfolg zu gewährleisten. Nach neueren Befun-

den randomisierter bzw. teilrandomisierter Studien sind die Risiken einer Amniozentese im ersten Schwangerschaftstrimenon höher als die der Chorionbiopsie bzw. einer Amniozentese im zweiten Trimenon, so dass diese nicht als diagnostische Alternative angesehen wird (Nicolaidis et al. 1994; Sundberg et al. 1997; CEMAT 1998). Andere Studien mit methodisch weniger strengem Aufbau (z.B. Eiben et al. 1997) kamen zu günstigeren Ergebnissen. Generell wurde bei diesen Untersuchungen deutlich, dass heute Amniozentesen mit dem Beginn der 13. Schwangerschaftswoche vermutlich ohne gravierende Risikoerhöhung oder Einschränkungen beim Kulturerfolg durchgeführt werden können.

Chorionbiopsie

Die *Chorionbiopsie* ist die zum gegenwärtigen Zeitpunkt einzige gut evaluierte Untersuchungsmethode, die eine Chromosomenuntersuchung (und auch molekulargenetische bzw. biochemische Untersuchungen) im ersten Schwangerschaftstrimenon erlaubt. Berücksichtigt man die noch höhere Spontanabortrate beim früheren Eingriffszeitpunkt, so unterscheidet sich die eingriffsbedingte Abortrate zumindest in Zentren mit grösseren Fallzahlen nicht signifikant von der nach Amniozentese. Die Chorionbiopsie wird heute in manchen Zentren und von spezialisierten Frauenärzten in der Praxis durchgeführt, hat jedoch nicht die Verbreitung der Amniozentese erfahren. Dies liegt vermutlich am mehr Erfahrung erfordernden Eingriff und am aufwendigeren „Handling“ des Untersuchungsmaterials (z.B. Separation). Auch in manchen zytogenetischen Laboratorien sind Chorionbiopsieproben wenig populär, da sie einen deutlich höheren Arbeitsaufwand erfordern, der beispielsweise in Deutschland nicht vergütet wird. Der frühe Untersuchungszeitpunkt bald nach Bekanntwerden der Schwangerschaft macht ausserdem eine flexiblere und engere Kooperation zwischen Frauenarzt und Chromosomenlabor notwendig.

Neben dem frühen Untersuchungszeitpunkt bieten Chorionzotten aufgrund einer hohen spontanen mitotischen Aktivität im Zytotrophoblasten

die Möglichkeit einer raschen direkten Chromosomenpräparation. Auch wenn die technische Qualität dieser Chromosomenpräparation eingeschränkt ist, bleibt doch ein Charakteristikum der konventionellen Chromosomenuntersuchung, nämlich die Suche nach einer beliebigen Chromosomenanomalie erhalten. Da in seltenen Fällen aufgrund von Mosaizismus in der fetoplazentaren Einheit Chromosomenanomalien des Kindes unentdeckt bleiben können, ist eine Chromosomenanalyse nach Zellkultur zusätzlich erforderlich. Die bei rund 1 % aller Untersuchungen diagnostizierten Mosaikbefunde sind in der Mehrzahl auf die Plazenta beschränkt (confined placental mosaicism, CPM). Sie kommen gelegentlich als Ursache klinisch bedeutsamer Wachstumsverzögerungen in Frage und können auf ein erhöhtes Risiko für uniparentale Disomien hinweisen. Solange der biologische Hintergrund von CPM noch wenig bekannt war, haben solche Befunde zu einer erheblichen Verunsicherung von Schwangeren und Untersuchern geführt. Heute muss durch eine sorgfältige Erläuterung der Zusammenhänge vor der Untersuchung zur Vermeidung dieser Verunsicherung beigetragen werden.

Lymphozytenkurzzeitkultur aus fetalem Blut

Eine rasche Chromosomenpräparation nach Lymphozytenkurzzeitkultur ist mit relativ bescheidenem Laboraufwand aus *fetalem Blut* möglich. Vor allem aufgrund des relativ späten Untersuchungszeitpunktes (frühestens ab der 18. Schwangerschaftswoche) sowie der erforderlichen speziellen Erfahrung beim Frauenarzt ist der Einsatz dieser Methode besonderen Indikationen vorbehalten.

Vorschläge zur Auswahl des Untersuchungsverfahrens

Wichtigste Kriterien bei der Auswahl des Untersuchungsverfahrens sind der (beeinflussbare) Wunsch der Schwangeren sowie die Erfahrung des Frauenarztes bzw. des Labors mit der jeweiligen diagnostischen Methode. Darüberhinaus sollte die Regel gelten: So früh wie möglich! Kein vernünftiger Zweifel besteht an der positiven Korrelation zwischen medizinischen Risi-

ken und psychischer Belastung eines Schwangerschaftsabbruchs auf der einen Seite und dem Schwangerschaftsalter auf der anderen. Auch Amniozentesen können heute in vielen Fällen mehrere Wochen früher, als dies noch vor einigen Jahren üblich war, durchgeführt werden. Während in allen Fällen mit niedrigem Ausgangsrisiko, die ja die ganz überwiegende Mehrzahl aller Untersuchungen ausmachen, dem Untersuchungszeitpunkt keine entscheidende Bedeutung zukommt, ist die Ersttrimesterdiagnostik nach Chorionbiopsie in Hochrisikosituationen (bei Chromosomenanomalien ebenso wie bei diagnostizierbaren monogenen Störungen) die Methode der ersten Wahl. In diesen eher seltenen Situationen sollte im Zweifelsfall die Überweisung an ein Zentrum oder einen spezialisierten Frauenarzt erwogen werden. Die anstehende Einführung des kombinierten Ersttrimesterserum- und Ultraschallscreenings wird die Nachfrage nach Chorionbiopsie voraussichtlich verstärken. Auch später in der Schwangerschaft kann eine direkte Chromosomenpräparation nach Plazentapunktion in manchen Situationen mit hohem Risiko für eine Chromosomenanomalie eine günstige Alternative zur Amniozentese mit FISH an Interphasezellen sein. Wir befürworten im übrigen eine pränatale Chromosomendiagnostik auch noch im dritten Schwangerschaftstrimenon, um wichtige und manchmal entscheidende Information für das perinatale Management zu gewinnen.

Zukünftige Entwicklungen

Es erscheint zweifelhaft, ob manche heute experimentell angewandte Methoden zur pränatalen Chromosomendiagnostik (z.B. nach Coelocentese oder Cervicallavage) die etablierten Verfahren ergänzen oder gar ersetzen können. Spannend bleibt dagegen die Frage, ob oder besser wann, nicht-invasive Methoden wie die Isolierung fetaler Zellen im mütterlichen Kreislauf Eingang in die pränatale zytogenetische Routinediagnostik finden. Nachdem die prinzipielle Tauglichkeit der Methode in einer Reihe von Einzelfällen belegt werden konnte, wird der praktische Einsatz vor allem von zwei Faktoren abhängen: erstens der dia-

gnostischen Zuverlässigkeit, die z. Zt in einem Projekt der US-amerikanischen National Institutes of Health sorgfältig untersucht wird; zweitens einer erfolgreichen Automatisierung wesentlicher Untersuchungsschritte.

Moderne Methoden der molekularen Zytogenetik (z.B. FISH an Interphasezellen) haben eine Diagnostik mancher Chromosomenanomalien bereits im frühem Embryonalstadium an einzelnen Zellen in den Bereich des Möglichen gerückt. Unter diagnostischen und ethischen Gesichtspunkten schwer nachvollziehbar erscheint das z.Zt. bestehende generelle Verbot einer Präimplantationsdiagnostik. Nachdem dieses Verfahren aufgrund der immer erforderlichen In vitro Fertilisierung (IVF) als Routinemethode der pränatalen Diagnostik ohnehin nicht in Frage kommt, sollte ein Einsatz zumindest dann möglich sein, wenn unabhängig von der diagnostischen Fragestellung eine IVF aus anderen Gründen durchgeführt wird und ein hohes Risiko für eine diagnostizierbare Chromosomenanomalien besteht (z.B. bei Translokationsträgerinnen). Wenn das heute praktizierte Vorgehen, zunächst eine IVF durchzuführen und später eine pränatale Diagnostik mit der Option des Schwangerschaftsabbruchs anzuschließen als akzeptabel, eine Präimplantationsdiagnostik jedoch als ethisch nicht vertretbar gilt, wirft dies Fragen auf. Nach unserer Meinung sollte eine Präimplantationsdiagnostik auch allen Paaren offenstehen, bei de-

nen ein hohes Risiko für eine diagnostizierbare Chromosomenstörung oder andere Erkrankung besteht und die die schwere Belastung eines späteren Schwangerschaftsabbruchs vermeiden wollen.

Labormethoden

Die FISH hat die diagnostischen Möglichkeiten in der pränatalen Chromosomendiagnostik ebenso wie die in anderen Gebieten der Zytogenetik entscheidend verbessert. Dies gilt insbesondere für die Charakterisierung von Befunden, die früher häufig unklar blieben (z.B. Markerchromosomen, de novo Strukturaberrationen etc.). Die meisten nach konventioneller Chromosomenuntersuchung auffälligen, jedoch unklaren, Befunde können heute mit kommerziell verfügbaren Sonden beantwortet werden, relativ selten ist zusätzlich die nur in manchen Labors verfügbare Mikrodisektion mit anschließender Rückhybridisierung erforderlich (Müller-Navia et al. 1996). Heute sind diagnostisch unklare Situationen in der pränatalen Chromosomenanalyse glücklicherweise viel seltener als noch vor einigen Jahren. Überraschend mag scheinen, dass neuentwickelte komplexere FISH-Techniken (M-FISH, R-FISH, SKY etc.) bislang keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden haben, während sie bei speziellen Fragestellungen oder in der Tumorzytogenetik durchaus eingesetzt werden. Gründe dafür sind der technische und präparatorische Aufwand sowie das Fehlen

von klaren Daten, die eine Verbesserung der Diagnostik kleinerer Strukturanomalien in der Routinediagnostik belegen. Absehbar erscheint der zukünftige routinemässige Einsatz spezieller Sonden oder Sondenkombinationen bei besonderen Indikationen (z.B. Barcoding spezieller Chromosomenregionen, Einsatz von Telomersonden, Sondencocktails bei pränataler Diagnose fetaler Herzfehler).

Nachdem sich die Zahl der durch Spezialverfahren theoretisch diagnostizierbaren Erkrankungen auch in der pränatalen Zytogenetik ständig erhöht, wird wie in der molekulargenetischen Diagnostik monogener Störungen ein indikationsorientiertes Vorgehen erforderlich. Damit wird allerdings auch die traditionelle Chromosomenanalyse bei Risikoerhöhung für numerische Chromosomenanomalien in der Routinediagnostik zur Diskussion stehen. Nach unauffälliger Interphase-FISH oder molekulargenetischer Aneuploidiediagnostik, ist bereits heute das verbleibende Risiko für eine „exotische“ Chromosomenanomalie in einer Niedrigrisikosituation nur noch marginal. Der gezielte Ausschluss numerischer Chromosomenanomalien wird in Zukunft fraglos verbessert und verbilligt werden können (z.B. Mikroarray-Techniken) und auch die häufigsten Deletions- und Duplikationssyndrome einschliessen, so dass die Indikationsstellung zur aufwendigen traditionellen Chromosomenuntersuchung in vielen Standardsituationen in

Anzeige

die Diskussion geraten könnte.

Bei den insgesamt glücklicherweise seltenen diagnostischen Irrtümern in der pränatalen Chromosomendiagnostik spielt nach wie vor die Kontamination der Zellkulturen mit mütterlichen Zellen eine wesentliche Rolle. Wir plädieren für einen grosszügigeren Einsatz der Mikrosatellitendiagnostik in Risikofällen (z.B. geringe Menge blutiges Fruchtwasser als Hinweis auf Probleme bei der Entnahme, schlecht-wachsende Kulturen, geringe Kolonienzahl etc.). Bei der Chorionbiopsie gilt die direkte Chromosomenpräparation als Versicherung zur Vermeidung diagnostischer Irrtümer infolge maternaler Kontaminationen der Kultur. Ob sie dies tatsächlich leistet, ist offen. Es stellt sich hier die Frage ob bei einwandfreiem Separationsbefund nicht auf die direkte Chromosomenpräparation verzichtet werden kann, wie sie in den Zytogenetikrichtlinien des Berufsverbandes Medizinische Genetik e.V. gefordert ist, da sie nur in äusserst seltenen Fällen bei vorhandener Kultur zusätzliche diagnostische Informationen liefert. Selbstverständlich behält die Methode ihren diagnostischen Platz zur raschen Aneuploidiediagnostik.

Ethische Überlegungen

Die pränatale Chromosomendiagnostik ist eine umstrittene, jedoch von weiten Teilen der Bevölkerung akzeptierte Methode. Eine pränatale Diagnostik als Voraussetzung zur Therapie ist bei Chromosomenanomalien gegenwärtig nicht absehbar, so dass der Schwangerschaftsabbruch vermutlich für lange Zeit einzige Handlungsoption und gleichzeitig Dilemma bleibt. Wir teilen die Ansicht, dass insbesondere die komplexen Zusammenhänge bei der Indikationsstellung grundsätzlich die Gefahr bergen können, das sich in der täglichen Routine Automatismen ausbilden, die eine autonome Entscheidung der Schwangeren für oder gegen pränatale Diagnostik erschweren. Patientinnenautonomie und Freiwilligkeit müssen die zentralen Gesichtspunkte bei der Indikationsstellung zur pränatalen Diagnostik bleiben, auch wenn es zunächst um nicht mehr als eine Blutentnahme oder eine heute zur Selbst-

verständlichkeit gewordene Ultraschalluntersuchung geht. Wir plädieren für eine ausführliche Informationsvermittlung, am besten im Rahmen einer genetischen Beratung, und die Gewährung von Bedenkzeit.

Gestritten wird um den Stellenwert der Patientinnenautonomie, wenn es um mögliche Konsequenzen der pränatalen Chromosomendiagnostik geht. Unbefriedigend ist das Fehlen einer gesetzlichen Frist für den Schwangerschaftsabbruch wie gegenwärtig in Deutschland. Ebenso unbefriedigend sind die Möglichkeiten, einen Missbrauch der Kenntnis des kindlichen Geschlechts zu verhindern. Beide Probleme spielen zahlenmässig nur eine unbedeutende Rolle, sind jedoch geeignet, einen verantwortungsbewussten Umgang mit pränataler Diagnostik generell in Misskredit zu bringen.

Literatur

CEMAT. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. (1998) The Canadian Early and Midtrimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 351: 242-247.

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) (1998) Leitlinien zum „pränatalen Schnelltest (FISH)“. *medgen* 1998 (10) 319.

Eiben B, Trawicki W, Hammans W, Goebel R, Eplén JT (1998) A prospective comparative study on fluorescence in situ hybridization (FISH) of uncultured amniocytes and standard karyotype analysis. *Prenat Diagn* 18: 901-906.

Eiben B, Hammans W, Hansen S, Trawicki W, Osthelder B, Stelzer A, Jaspers KD, Goebel R (1997) On the complication risk of early amniocentesis versus standard amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 12: 140-144.

Müller-Navia J, Nebel A, Oehler D, Theile U, Zabel B., Schleiermacher E. (1996) Microdissection and DOP-PCR-based reverse chromosome painting as a fast and reliable strategy in the analysis of various structural chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 16: 915-922.

Nicolaides K, Brizot MdL, Patel F, Snijders R (1994) Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet* 344: 435-439

Pauer HU, Rauskolb R (1999) Blutuntersuchung bei Schwangeren zur pränatalen Risikopräzisierung für Chromosomenanomalien und Neuralrohrdefekte. *Frauenarzt* 40: 518-522

Schmidtke J (1995) Die Indikationen zur Pränataldiagnostik müssen neu begründet werden. *Med Genet* 7: 49-52

Snijders RJM, Nicolaides KH (1996) *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*, Parthenon New York.