

# Neue molekularbiologische Methoden revolutionieren die pränatale Diagnostik

Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern

Der Goldstandard der pränatalen Diagnostik von Chromosomenanomalien besteht seit vielen Jahren aus der molekularbiologischen und zytogenetischen Untersuchung von Zellen des Fetus oder der Plazenta. Diese Untersuchung setzt jedoch eine invasive Gewinnung von Plazentazotten resp. Fruchtwasser mittels Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwaspunktion voraus. Bei dieser invasiven Diagnostik besteht jedoch ein durch den Eingriff bedingtes Abortrisiko von 0,5–1%.

Aus diesem Grund wurden nichtinvasive Methoden zur Einschätzung des Risikos für Trisomien, insbesondere Trisomie 21, entwickelt. Das Risiko wird anhand des mütterlichen Alters, des Ultraschallbefunds und der biochemischen Untersuchung im mütterlichen Blut mittels eines mathematischen Algorithmus berechnet. Die effizienteste Methode ist der Ersttrimestertest, der als effiziente Screening-Methode verwendet wird. Dabei wird am Ende des ersten Trimesters die fetale Nackentransparenz sonographisch gemessen, mit der Konzentration von freiem Beta-HCG und PAPP-A im mütterlichen Blut und dem mütterlichen Alter kombiniert und daraus das Risiko für Trisomie 21 resp. Trisomie 13 und 18 berechnet. Im Fall eines erhöhten Risikos entscheidet die Schwangere, ob eine invasive Diagnostik vorgenommen werden soll. Diese Risikoeinschätzung erreicht eine Detektionsrate von Chromosomenanomalien von 92%, die falsch-positive Rate beträgt 5%. Um die Detektionsrate zu verbessern und unnötige invasive Eingriffe zu vermeiden, wurden in jüngster Zeit Methoden zur nichtinvasiven Untersuchung der Wahrscheinlichkeit für Chromosomenanomalien entwickelt.

während der Schwangerschaft nicht nur kernhaltige Erythroblasten vom Fetus in das mütterliche Blut, sondern auch fetale Leukozyten und Vorläuferzellen. Vor einiger Zeit wurde nachgewiesen, dass diese Zellen über Jahrzehnte in verschiedenen mütterlichen Geweben persistieren können. Eine zuverlässige Diagnostik, die auf diesen Zellen basiert, wird somit für eine aktuelle Schwangerschaft stark erschwert.

Erst die Entdeckung von Denis Lo im Jahr 1997, dass sich freie fetale DNA im mütterlichen Blut in signifikanter Quantität befindet, hat die Entwicklung eines nichtinvasiven pränatalen Tests auf Chromosomenanomalien ermöglicht. Während der Schwangerschaft hat es im mütterlichen Blut nicht nur eine grössere Menge mütterlicher DNA (im Vergleich zu Nichtschwangeren), sondern auch eine beträchtliche Menge fetale DNA (5–20%). Diese Menge ist deutlich grösser als diejenige intakter fetaler Zellen, was die Diagnostik vereinfacht. DNAsen im mütterlichen Blut sind ubiquitär; daher hat die fetale DNA im mütterlichen Blut eine Halbwertszeit von wenigen Stunden. Nach der Geburt ist die fetale DNA bereits nach einigen Stunden nicht mehr nachweisbar. Somit besteht kein Risiko des Nachweises fetaler DNA aus einer früheren Schwangerschaft.

Um diese Erkenntnisse in einen leistungsfähigen diagnostischen Test umzusetzen, waren allerdings neue molekulargenetische Techniken notwendig. Diese beruhen in erster Linie auf einer Hochleistungs-Sequenzierung mit entsprechender quantitativer Datenverarbeitung mittels eines Bioinformatiktools.

Die neuen nichtinvasiven pränatalen Tests (NIPT) werden seit 2012/13 in der Schweiz kommerziell angeboten. Es gibt drei verschiedene Anbieter mit unterschiedlichen Tests. Sie beruhen letztlich auf der Quantifizierung der gesamten freien DNA im mütterlichen Blut und der jeweiligen Fraktionen von Gensequenzen einzelner Chromosomen. Wegen der Häufigkeit und klinischen Bedeutung werden primär Chromosomenanomalien (Mono- oder Trisomien) der Chromosomen 21, 18 und 13 untersucht. Mit den neuen Methoden können insbesondere die Trisomien 21 und 18 mit hoher Genauigkeit detektiert werden; die Genauigkeit bei Trisomie 13 ist etwas geringer. Sensitivität und Spezifität werden jeweils mit 98–100% angegeben. Diesen neuen Tests ist gemeinsam, dass ein positiver Befund mittels einer invasiven Diagnostik bestätigt werden muss.

Die NIPT werden zurzeit ausschliesslich bei Schwangeren mit erhöhtem Risiko für Chromosomenanomalien empfohlen, da bisher keine grossen Studien im Niedrigrisiko-Kollektiv mit geringer Prävalenz von Aneuploidien durchgeführt wurden. Die initiale Risikoabschätzung er-

## Nichtinvasive pränatale Tests (NIPT)

Seit langem ist bekannt, dass während der Schwangerschaft fetale Zellen in den mütterlichen Kreislauf gelangen. Die Anzahl dieser Zellen, in der Regel kernhaltige Erythroblasten, ist allerdings extrem gering (Grössenordnung 1:1 000 000). In der Vergangenheit wurde versucht, diese fetalen Zellen im mütterlichen Blut zu identifizieren resp. zu isolieren und sie für die Diagnostik des Karyotyps zu verwenden. Teilweise waren diese Verfahren schon relativ fortgeschritten, so dass die Diagnose des fetalen Geschlechts möglich wurde.

Den Durchbruch in der Chromosomendiagnostik haben diese zellbasierten Methoden aber nicht geschafft. Die Gründe waren vielfältig, zum Beispiel die extrem kleine Zahl der fetalen im Vergleich zu den mütterlichen Zellen und die Schwierigkeit, Zellen eindeutig einer fetalen oder mütterlichen Herkunft zuzuordnen. Ausserdem gelangen



Daniel Surbek

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

folgt mittels der herkömmlichen Methoden, womit der Ersttrimestertest als Screening-Untersuchung der ersten Stufe nach wie vor empfohlen wird.

### Nachteile der NIPT

Es gibt einige klinisch relevante Nachteile der nichtinvasiven Pränataldiagnostik mittels NIPT:

- Da die meiste fetale DNA aus der Plazenta stammt, können bei plazentären Mosaiken diagnostische Schwierigkeiten ähnlich wie bei der Chorionzottenbiopsie auftreten.
- Die Diagnostik bei Geschlechtschromosomen (gonosomale Aneuploidien) ist nach wie vor bei den meisten Tests ebenfalls nicht gut.
- Bei Zwillingsschwangerschaften sind die neuen Tests bisher noch ungenügend validiert.
- Es gibt Untersuchungen, bei denen aus technischen Gründen kein Ergebnis resultiert. In diesen Fällen kann auf Wunsch mit einer weiteren mütterlichen Blutentnahme eine erneute NIPT durchgeführt werden, ohne weitere Verrechnung von Kosten. Die Anzahl solcher Untersuchungen dürfte mittlerweile bei den meisten NIPT unter 2% liegen.
- Die Dauer bis zum Erhalt des Ergebnisses kann bis zu 20 Tage betragen. Diese Wartezeit bedeutet bei der entsprechenden klinischen Konstellation für die schwangere Frau eine hohe psychische Belastung.
- Bisher besteht keine Pflicht für die Krankenkassen, die Kosten des NIPT zu übernehmen. Diese betragen zwischen 900 und 1500 Franken und müssen von der Schwangeren resp. den Eltern getragen werden. Gewisse Krankenkassen übernehmen mittlerweile bereits einen Teil oder die ganzen Kosten der NIPT.

### Folgen der NIPT für die Beratung

Oberstes Gebot bei der Beratung ist die nichtdirektive Beratung, also die Erläuterung der verschiedenen Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik, deren Vor- und Nachteile, Risiken, Bedeutung und mögliche Folgen. Nach ausführlicher Aufklärung muss die schwangere Frau entscheiden. Sie behält während dieses Entscheidungsprozesses jederzeit das vollumfängliche Recht auf Nichtwissen. Diese Grundsätze bleiben auch in der Ära der NIPT unverändert. Was sich aber ändert, ist die Tatsache, dass die verschiedenen Möglichkeiten komplexer und die Methoden aufwendiger werden und somit für die Frau schwieriger verständlich.

Der Aufwand für ein ergebnisoffenes Informationsgespräch über Möglichkeiten, Grenzen und Risiken der Pränataldiagnostik, das den Bedürfnissen der Schwangeren und ihres Partners angepasst ist, wird durch die NIPT sprunghaft grösser. Auch aus Sicht des Beraters ist eine vermehrte Kenntnis der neusten Techniken von absoluter Notwendigkeit. Die Beratung zur Pränataldiagnostik entwickelt sich dadurch mehr in Richtung genetische Beratung, womit erweiterte Kenntnisse des Beraters (Gynäkologe/Geburtshelfer oder Genetiker) notwendig werden.

### Die Zukunft: schneller, genauer, günstiger

Die Entwicklung dieser neuen Tests verläuft zurzeit rasant. Alle paar Monate kommt ein neuer, technisch verbesserter Test auf den Markt, und die Detektionsraten für die erwähnten Chromosomenanomalien selbst bei Zwillingsschwangerschaften verbessern sich laufend. Es ist absehbar, dass die neuen NIPT den konventionellen Ersttrimestertest als Screening-Untersuchung erster Stufe ersetzen werden und dass sie die invasive Diagnostik mehr und mehr unnötig machen. In der baldigen Zukunft werden sich die Möglichkeiten der Diagnostik jedoch auch ausweiten, in erster Linie bezüglich der nichtinvasiven Diagnostik genetischer Defekte und sub-chromosomaler Störungen des Fetus. Es kann auch erwartet werden, dass zukünftig nichtinvasive Methoden zum Screening einer ganzen Reihe von seltenen genetischen Krankheiten angeboten werden. Bereits jetzt ist eine Sequenzierung des gesamten fetalen Genoms aus dem mütterlichen Blut möglich.

### Ethische Aspekte

Jede Methode im Bereich der pränatalen Diagnostik muss auch ethisch betrachtet werden. Bei vielen diagnostizierten, schweren Erkrankungen des Fetus besteht zurzeit keine Therapie, und es stellt sich die Frage des Schwangerschaftsabbruchs. Wird nun die pränatale Diagnostik mit den NIPT verbessert und erleichtert, indem sie nebenwirkungsärmer wird, sinkt die Schwelle für werdende Eltern, sich für eine pränatale Diagnostik zu entscheiden. In Zukunft werden mehr schwere Erkrankungen früh in der Schwangerschaft und nicht erst bei der Geburt diagnostiziert, und die Frage des Abbruchs stellt sich öfter. Prinzipiell besteht aus ethischer Sicht jedoch kein grundsätzlicher, qualitativer Unterschied zwischen den neuen NIPT und den bereits vorhandenen, seit Jahren verwendeten Tests. Andererseits gibt es auch ethisch gesehen enorme Vorteile der neuen Diagnostikmethoden, da sie präziser sind und die Anzahl unnötiger invasiver Tests – und somit auch die Zahl iatrogenen Abortes gesunder Feten – drastisch zu reduzieren vermögen. Dennoch muss die Zukunft stets auch kritisch beleuchtet werden, insbesondere, wenn die NIPT zum Screening auf genetische Krankheiten ausgeweitet werden.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Daniel Surbek  
 Chefarzt Geburtshilfe und feto-maternale Medizin  
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern  
 Präsident der Kommission Qualitätssicherung  
 Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
 Effingerstrasse 102  
 CH-3010 Bern  
[daniel.surbek\[at\]insel.ch](mailto:daniel.surbek[at]insel.ch)

#### Weiterführende Literatur

- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485–7.
- Fan H, Gu W, Wang J, Blumenfeld Y, El-Sayed Y, et al. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. *Nature*. 2012;487:320–4.
- Morain S, et al. A New Era in Noninvasive Prenatal Testing. *N Eng J Med*. 2013;369:683–6.