

NIPT

nicht-invasiver Pränataltest



Das Labor
an Ihrer Seite

 Labor Dr. Wisplinghoff

Patientinneninformation

NIPT

nicht-invasiver Pränataltest



Liebe Schwangere, liebe werdende Eltern,

eine Schwangerschaft bringt zahlreiche Veränderungen mit sich und stellt die werdenden Eltern vor viele Fragen. Ihre Frauenärztin/Ihr Frauenarzt wird Sie in dieser Zeit begleiten und Sie ausführlich über die Möglichkeiten vorgeburtlicher (pränataler) Diagnostik aufklären und eingehend beraten. Die moderne Medizin bietet in der Pränataldiagnostik die Möglichkeit, Risiken und mögliche Gesundheitsstörungen frühzeitig zu erkennen – durch Untersuchungen, die für Mutter und Kind ungefährlich sind.



Der NIPT – nicht-invasiver Pränataltest – erlaubt es, aus einer Blutprobe der Mutter mit hoher Sicherheit festzustellen, ob **bestimmte Chromosomenstörungen** beim ungeborenen Kind vorliegen. Da lediglich eine Blutabnahme nötig ist, besteht im Gegensatz zu invasiven diagnostischen Maßnahmen wie einer Fruchtwasserpunktion oder Chorionzottenbiopsie kein Fehlgeburts- oder Verletzungsrisiko durch den Test.

Der Test wird im Labor Dr. Wisplinghoff unter der Leitung von Fachärztinnen und Fachärzten für Human-genetik durchgeführt, und es wird ein medizinischer Befund erstellt. Als Testsystem wird das komplett CE-zertifizierte VeriSeq™ NIPT Solution v2 der Firma Illumina verwendet.

Funktionsweise des Tests

Im Blutplasma einer Schwangeren finden sich neben kleinen Bruchstücken der eigenen Erbsubstanz DNA – sogenannte zellfreie DNA – auch **DNA-Bruchstücke des ungeborenen Kindes**. Diese kindliche zellfreie DNA stammt aus dem Mutterkuchen (Plazenta) und macht etwa 10 % der zellfreien DNA im Blutplasma der Mutter aus. Mit modernen Labortechniken lässt sich die zellfreie DNA analysieren und quantifizieren und dabei lassen sich **Hinweise auf überzähliges oder fehlendes chromosomales Material** finden.



Zeitpunkt des Tests

Nach vollendeter neunter Schwangerschaftswoche (9 + 0 p. m.) – also ab Beginn der 10. Schwangerschaftswoche – kann der Test durchgeführt werden. Oft ist es **sinnvoll**, den **NIPT** mit einem **frühen Ultraschall** in der 12. – 13. Schwangerschaftswoche **zu kombinieren**, da viele mögliche Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen sich ausschließlich im Ultraschall zeigen. Ihre Frauenärztin/Ihr Frauenarzt wird Sie im Hinblick auf ein umfassendes pränataldiagnostisches Konzept beraten.

Zwillingsschwangerschaften

Der NIPT ist auch bei Zwillingsschwangerschaften einsetzbar.

Als Einschränkung gilt dabei, dass sich nur Fehlverteilungen der Chromosomen 13, 18 und 21 (Trisomien 13, 18 und 21) diagnostizieren lassen, nicht aber Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen X und Y oder der anderen Chromosomen. Bei Hinweis auf männliches Geschlecht kann außerdem nicht unterschieden werden, ob ein Zwilling männlich und ein Zwilling weiblich oder ob beide Zwillinge männlich sind.



Für Mehrlingsschwangerschaften mit mehr als zwei Feten ist der Test nicht geeignet.

Chromosomenstörungen

Auf den Chromosomen im Zellkern liegt nahezu sämtliche relevante Erbinformation. Die Chromosomen bestehen aus der Erbsubstanz – der DNA. **Der vollständige menschliche Chromosomensatz besteht aus 46 Chromosomen.** Dabei liegen die 44 sogenannten Autosomen immer paarweise vor (Chromosom 1 – 22). Das letzte Chromosomenpaar, die sogenannten Geschlechtschromosomen oder Gonosomen, bestehen aus dem X-Chromosom und dem Y-Chromosom. **Frauen tragen zwei X-Chromosomen, Männer ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom.**



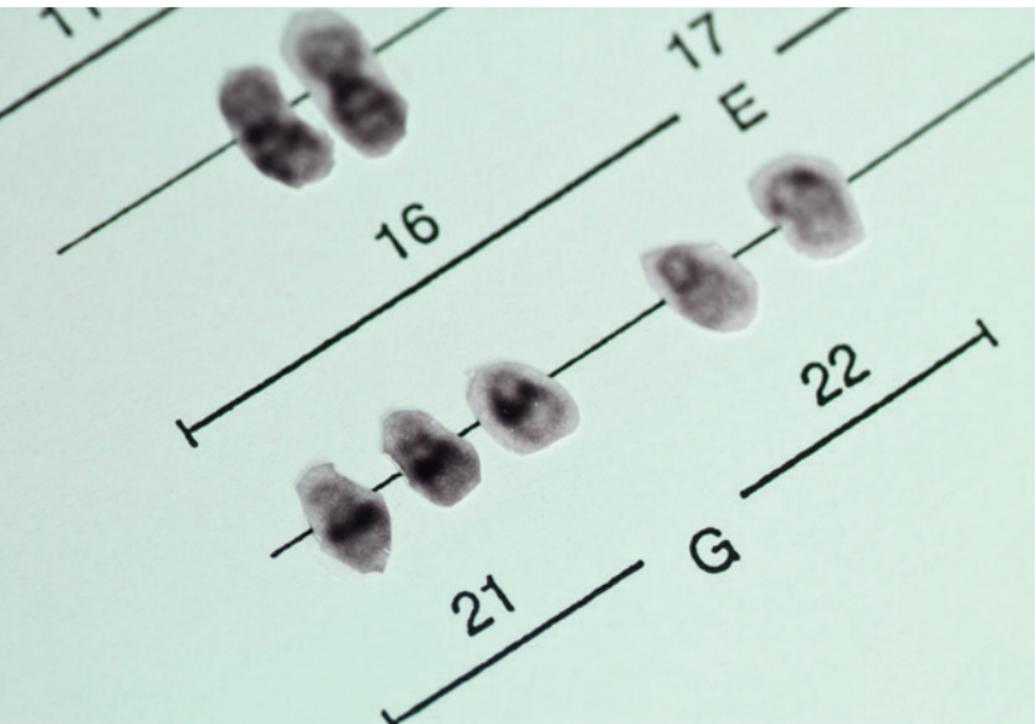
Jedes Elternteil gibt an das Kind von jedem Chromosomenpaar ein Chromosom weiter. In der befruchteten Eizelle liegt somit wieder ein vollständiger Chromosomensatz mit 44 Autosomen (22 Autosomenpaaren) und zwei Geschlechtschromosomen vor. Das Geschlecht des Kindes bestimmt sich danach, ob die Samenzelle, die zur Befruchtung kommt, ein X-Chromosom oder ein Y-Chromosom enthält.

Liegt eine **veränderte Zahl von Chromosomen** vor, spricht man von einer **Aneuploidie**. Liegt ein **Chromosom dreifach statt zweifach** vor, spricht man von einer **Trisomie**. Die Trisomien 13, 18 und 21 sind die häufigsten Chromosomenstörungen.



Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Die Trisomie 21 ist dadurch gekennzeichnet, dass das Chromosom 21 dreifach vorhanden ist. Es handelt sich um die mit Abstand **häufigste Chromosomenstörung** des Menschen, sie liegt bei circa einer von 500 Schwangerschaften vor. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens nimmt dabei mit dem mütterlichen Alter zu. Oft – aber nicht immer – lassen sich vorgeburtlich Ultraschallauffälligkeiten wie eine erhöhte Nackentransparenz finden. Die Kinder weisen typische Körper- und Gesichtsmerkmale und eine geistige Behinderung auf.



Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

Bei der Trisomie 13 ist das Chromosom 13 dreifach vorhanden. Die Fehlgeburtsrate bei der Trisomie 13 ist deutlich erhöht. Bei Lebendgeborenen beträgt die Häufigkeit etwa 1:8000 – 16000. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens nimmt dabei mit dem mütterlichen Alter zu. Aufgrund der meist komplexen Fehlbildungen fällt die Trisomie 13 sehr oft in pränatalen Ultraschalluntersuchungen auf. Die Neugeborenen sind in der Regel schwer behindert und weisen eine hohe Sterblichkeit auf. Ein Überleben bis ins Erwachsenenalter ist sehr selten.

Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

Bei der Trisomie 18 liegt das Chromosom 18 dreifach vor. Bei Lebendgeborenen beträgt die Häufigkeit etwa 1:5000 – 6000, wobei auch die Trisomie 18 häufig zu Fehlgeburten führt und im Ultraschall häufig Auffälligkeiten erkannt werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens nimmt dabei mit dem mütterlichen Alter zu. Etwa 90 % der Kinder mit Trisomie 18 versterben im ersten Lebensjahr. Ein Überleben bis ins Erwachsenenalter ist sehr selten, wobei in der Regel schwere Behinderungen vorliegen.

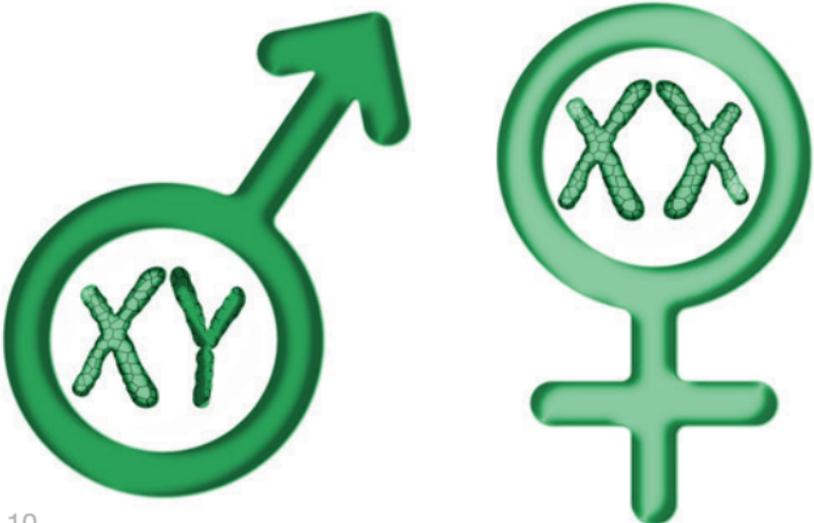


Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen

Das Vorliegen des Y-Chromosoms bestimmt beim Menschen, dass das Geschlecht männlich wird. Dies gilt ganz grundsätzlich auch bei Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen, sodass diese nicht zu Intersexualität oder Störungen der Geschlechtsdifferenzierung führen. Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen führen oft nur zu milden Auffälligkeiten.

Monosomie X (45,X) / Ullrich-Turner-Syndrom

Bei der Monosomie X gibt es nur ein Geschlechtschromosom, nämlich ein X-Chromosom; es liegen also nur 45 Chromosomen vor. Es handelt sich um die einzige lebensfähige Monosomie beim Menschen. Die Häufigkeit liegt bei ca. 1:2500. Monosomie X ist eine relativ häufige Fehlgeburtsursache mit ausgeprägter Ödemneigung beim Feten, sodass häufig Ultraschallauffälligkeiten erkennbar sind. Es bestehen häufiger Herzfehler, die Mädchen weisen im Verlauf einen leichten Kleinwuchs auf, und es liegt eine Unfruchtbarkeit vor. Eine geistige Behinderung besteht meist nicht.



Trisomie X, (Triple-X-Syndrom, 47,XXX)

Bei der Trisomie X liegen drei X-Chromosomen vor. Sie tritt bei geschätzt einer von 1000 Schwangerschaften auf. In der Mehrzahl der Fälle bleibt dies ein Leben lang unerkannt. Fehlbildungen sind nicht häufiger zu erwarten als bei anderen Kindern. Die möglichen Auswirkungen auf die geistige Entwicklung sind diskret, wie zum Beispiel eine leicht unterdurchschnittliche Intelligenz.

Klinefelter-Syndrom (47,XXY)

Beim Klinefelter-Syndrom gibt es neben einem Y-Chromosom zwei X-Chromosomen. Es tritt mit einer Häufigkeit von einem bei 500 bis 1000 männlichen Neugeborenen auf. Fehlbildungen sind nicht häufiger zu erwarten als bei anderen Kindern. Die Jungen sind oft etwas größer als zum Beispiel die Geschwister und weisen eine etwas geringere Intelligenz auf. Verhaltensauffälligkeiten wie eine Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sind wahrscheinlich häufiger beim Klinefelter-Syndrom. In der Regel liegt eine Unfruchtbarkeit vor, was bei vielen Männern erst zur Diagnose führt.

Diplo-Y- oder Jacobs-Syndrom (47,XYY)

Beim Diplo-Y-Syndrom liegen neben einem X- zwei Y-Chromosomen vor. Die Häufigkeit wird auf etwa 1 von 1000 Jungen geschätzt. In der Mehrzahl der Fälle bleibt dies ein Leben lang unerkannt. Die Jungen sind oft überdurchschnittlich groß. Die Intelligenz liegt im normalen Bereich. Über etwas häufigere Autismus-Spektrum-Störungen wurde gelegentlich berichtet.



Geschlechtsbestimmung

Die Geschlechtsbestimmung beruht auf der Identifizierung von Y-chromosomalem Material in der zellfreien DNA. Nach den Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes darf das Geschlecht erst nach Vollendung der 12. Schwangerschaftswoche nach Konzeptionstermin (12 + 0 p. c.) beziehungsweise nach Vollendung der 14. Schwangerschaftswoche, bezogen auf die letzte Regel (14 + 0 p. m.), mitgeteilt werden.

Zusatzoptionen des NIPT

Fehlverteilungen aller Autosomen und große Deletionen und Duplikationen (> 7 Mb)

Als **Zusatzoption** kann **eine Analyse auf Fehlverteilungen** der mit den Standard-Optionen nicht analysierten Autosomen 1 – 12, 14 – 17, 19, 20 und 22 erfolgen. Trisomien oder Monosomien dieser Chromosomen kommen bei lebendgeborenen Kindern in der Regel nicht vor, weil sie mit dem Leben nicht vereinbar sind. Man findet diese Fehlverteilungen daher in der Regel bei Fehlgeburten. In seltenen Fällen kann eine solche Fehlverteilung in einem **Mosaikstatus** vorliegen, bei dem **nur in einem Teil der Zellen die Fehlverteilung vorliegt**. Dies kann nur den Mutterkuchen (Plazenta) betreffen oder selten auch Zellen des Kindes selber. Hierbei sind dann je nach Chromosom und Grad des Mosaiks unterschiedlich schwere Fehlbildungen oder Behinderungen zu erwarten. Oft erlaubt ein solcher Befund allerdings auch keine klare Aussage zu möglichen Konsequenzen.

Große Deletionen und Duplikationen (genomweit, ab einer Größe von 7 Mb)

Neben der Fehlverteilung von ganzen Chromosomen kann auch der Verlust (Deletion) oder Zugewinn (Duplikation) nur eines Teils eines Chromosoms zu angeborenen Auffälligkeiten führen. Die Auswirkungen können dabei je nach betroffener Region und Größe der Veränderung sehr unterschiedlich sein. Der angewendete NIPT kann Hinzugewinn oder Verlust auf den Autosomen von mindestens 7 Mb (Mb = Megabasenpaare) erkennen. Diese Veränderungen sind so groß, dass in der Regel auch mit schwereren Krankheitsbildern zu rechnen ist.





Sicherheit des Testergebnisses

Der **NIPT** erkennt die Trisomien 13, 18 und 21 mit einer **sehr hohen Wahrscheinlichkeit**. Das von uns verwendete CE-zertifizierte Testverfahren VeriSeq NIPT Solution v2 von Illumina ergab in einer klinischen Studie mit über 2200 Proben für die autosomalen Trisomien 13, 18 und 21 eine **Entdeckungsrate von jeweils über 99 %**.

Für die Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen, insbesondere Ullrich-Turner-Syndrom 45,X, liegt die Entdeckungsrate bei 90 – 92 %. Hier können wahrscheinlich insbesondere Mosaik in mütterlichen Zellen mit Zugewinn oder Verlust eines X-Chromosoms in einigen wenigen Zellen, zum Beispiel des blutbildenden Systems, die Ergebnisse stören.

Falsch-positive Testergebnisse

Von falsch-positiven Testergebnissen spricht man, wenn das Testergebnis eine Auffälligkeit anzeigt, die sich dann beim Kind selber nicht realisiert hat. Für die Trisomien 13, 18 und 21 muss von einer falsch-positiv-Rate von jeweils etwa 0,1 % ausgegangen werden. Das bedeutet, dass jeweils von etwa 1000 Frauen, die kein Kind mit einer Trisomie erwarten, eine Schwangere ein auffälliges Ergebnis bezüglich der Trisomie erhält. Neben technischen Limitierungen sind insbesondere Mosaik für die entsprechende Trisomie im Mutterkuchen ursächlich für derartige falsch-positive Testergebnisse. Dabei finden sich nur im Mutterkuchen, nicht aber im Kind selber Zellen mit der Trisomie. Falsch-positive Testergebnisse lassen sich somit

nie völlig verhindern. **Auffällige Testergebnisse müssen daher immer mit einer invasiven Diagnostik bestätigt werden** – zum Beispiel mit einer Chromosomenanalyse nach Fruchtwasserpunktion.

Sicherheit des Testergebnisses/Zusatzoption

Für die Analyse auf seltene autosomale Trisomien oder Monosomien beträgt die Entdeckungsrate 95,5 %. Für die Deletionen und Duplikationen > 7 Mb beträgt die Entdeckungsrate rund 70 %. Die falsch-positiv-Rate für diese Fragestellungen beträgt jeweils circa 0,2 %.

Da diese Störungen insgesamt sehr selten sind, ist trotz der niedrigen falsch-positiv-Rate in der Mehrzahl der Fälle mit auffälliger Zusatzoption das Kind letztlich nicht betroffen. **Auch hier ist daher eine invasive Diagnostik mittels Punktion zur Bestätigung notwendig.**



Was bedeutet ein unauffälliges Testergebnis und welche Grenzen gibt es?

Bei einem **unauffälligen Testergebnis** ist das **Vorliegen einer der getesteten Chromosomenstörungen** bei Ihrem ungeborenen Kind **sehr unwahrscheinlich**. **Dies gilt insbesondere für die Trisomien 13, 18 und 21**, auch wenn man davon ausgehen muss, dass es sehr seltene falsch negative Testergebnisse gibt.

Die großen Deletionen und Duplikationen können allerdings nur zu rund 70 % entdeckt werden – und auch nur dann, wenn diese Zusatzoption ausdrücklich angefordert wird. Der Test kann außerdem Mosaik, bei denen nur in einem Teil der Zellen des Kindes die Chromosomenstörung vorliegt, nicht völlig ausschließen.

Insbesondere bei relativ niedrigem Gehalt von fetaler DNA kann es dazu kommen, dass es trotz sorgfältiger und fachkundiger Durchführung zu keinem oder einem unklaren Testergebnis kommt. In der Regel bieten wir dann die Wiederholung des Tests an. In etwa 0,5 % der Fälle lässt sich endgültig kein zuverlässiges Testergebnis erstellen. Ihre Frauenärztin/Ihr Frauenarzt wird mit Ihnen dann die weiteren diagnostischen Möglichkeiten besprechen.

Die große Mehrzahl der Kinder wird glücklicherweise gesund geboren.

Bei jeder Schwangerschaft besteht jedoch ein Risiko von circa 3 – 4 % für die Geburt eines Kindes mit angeborenen Auffälligkeiten oder Erkrankungen. **In der Mehrzahl der Fälle von angeborenen Erkrankungen weisen die Chromosomen keine Auffälligkeiten auf, sodass diese durch den NIPT auch nicht erkannt werden können.**

Ihre Frauenärztin/Ihr Frauenarzt wird mit Ihnen die weiteren Möglichkeiten und Grenzen der Pränataldiagnostik besprechen.

Labor Dr. Wisplinghoff

Labor Dr. Wisplinghoff
Horbeller Str. 18 – 20
50858 Köln
Tel.: +49 221 940 505 0
Fax: +49 221 940 505 950
labor@wisplinghoff.de
www.wisplinghoff.de



Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-13062-01-00