

# Ein Leitfaden für die Patientenberatung im Bereich Reproduktionsgenetik



# Inhaltsverzeichnis

Genetik – Überblick	04
Chromosomenstörungen	14
Pränatales Screening und diagnostische Optionen	38
Seltene autosomale Trisomien	54
Vererbung einzelner Gene	64

Dieser Beratungsleitfaden mit grundlegenden Informationen zur genetischen Beratung richtet sich an Dienstleister im Gesundheitswesen und dient nur zur allgemeinen Information. Der Leitfaden soll bei der Beratung oder bei medizinischen Dienstleistungen nicht das professionelle Urteil von Gesundheitsdienstleistern ersetzen.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Inhaltsverzeichnis

Genetik – Überblick	04
Chromosomenstörungen	14
Pränatales Screening und diagnostische Optionen	38
Seltene autosomale Trisomien	54
Vererbung einzelner Gene	64

Dieser Beratungsleitfaden mit grundlegenden Informationen zur genetischen Beratung richtet sich an Dienstleister im Gesundheitswesen und dient nur zur allgemeinen Information. Der Leitfaden soll bei der Beratung oder bei medizinischen Dienstleistungen nicht das professionelle Urteil von Gesundheitsdienstleistern ersetzen.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Genetik – Überblick



Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Genetik – Überblick



Inhalt

Genetik – Überblick

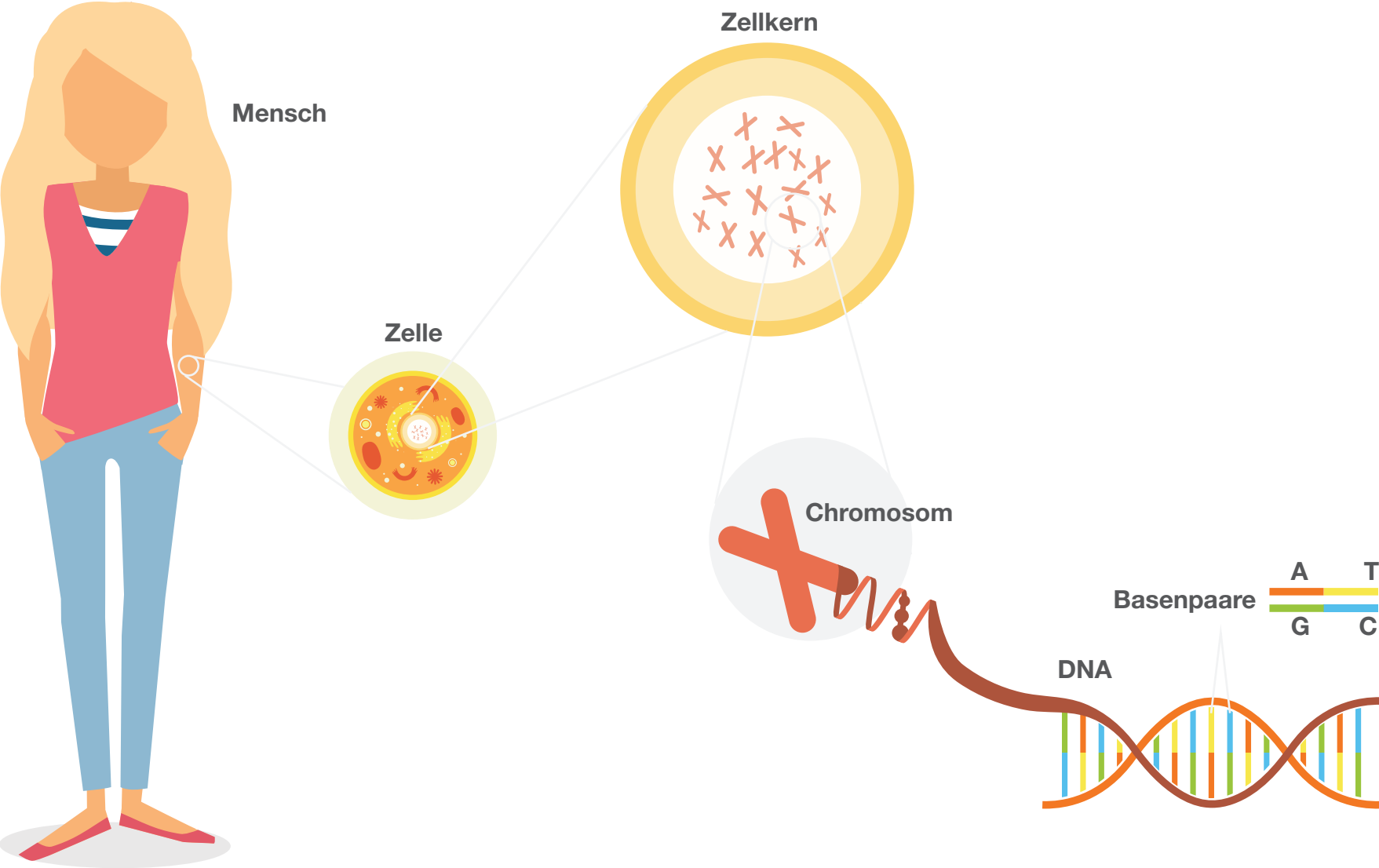
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

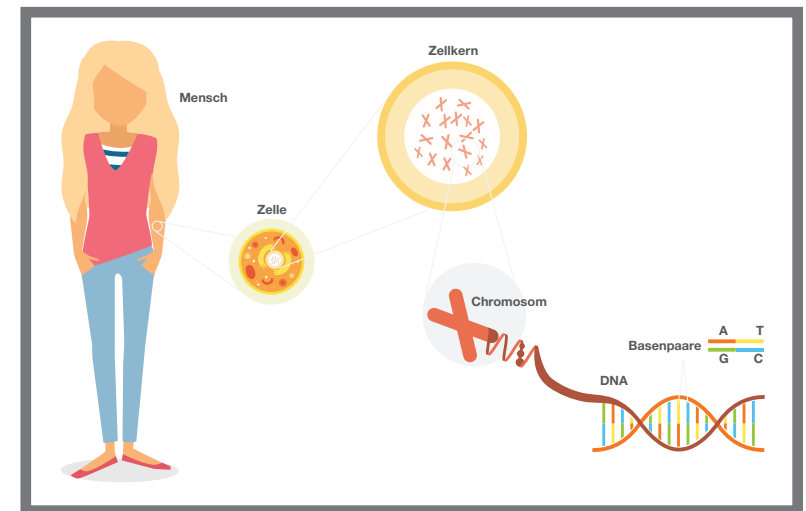
# Zellen, Chromosomen und DNA



Inhalt	Genetik – Überblick	Chromosomenstörungen	Pränatales Screening und diagnostische Optionen	Seltene autosomale Trisomien	Vererbung einzelner Gene
--------	---------------------	----------------------	-------------------------------------------------	------------------------------	--------------------------

# Zellen, Chromosomen und DNA

- Der menschliche Körper besteht aus Billionen von Zellen.
- Innerhalb des Zellkerns befinden sich Strukturen, die Chromosomen genannt werden. Chromosomen bestehen aus DNA.
- Die DNA setzt sich aus vier Basen (A, T, G, C) zusammen. Sie sind die Bausteine der Gene.
  - Ein Gen besteht aus einer bestimmten Sequenz dieser Basen. Menschen verfügen über ca. 20.000 Gene.



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Cells and DNA.  
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics.pdf>. Veröffentlicht am 30. Mai 2016. Aufgerufen am 6. Juni 2016.

Inhalt

Genetik – Überblick

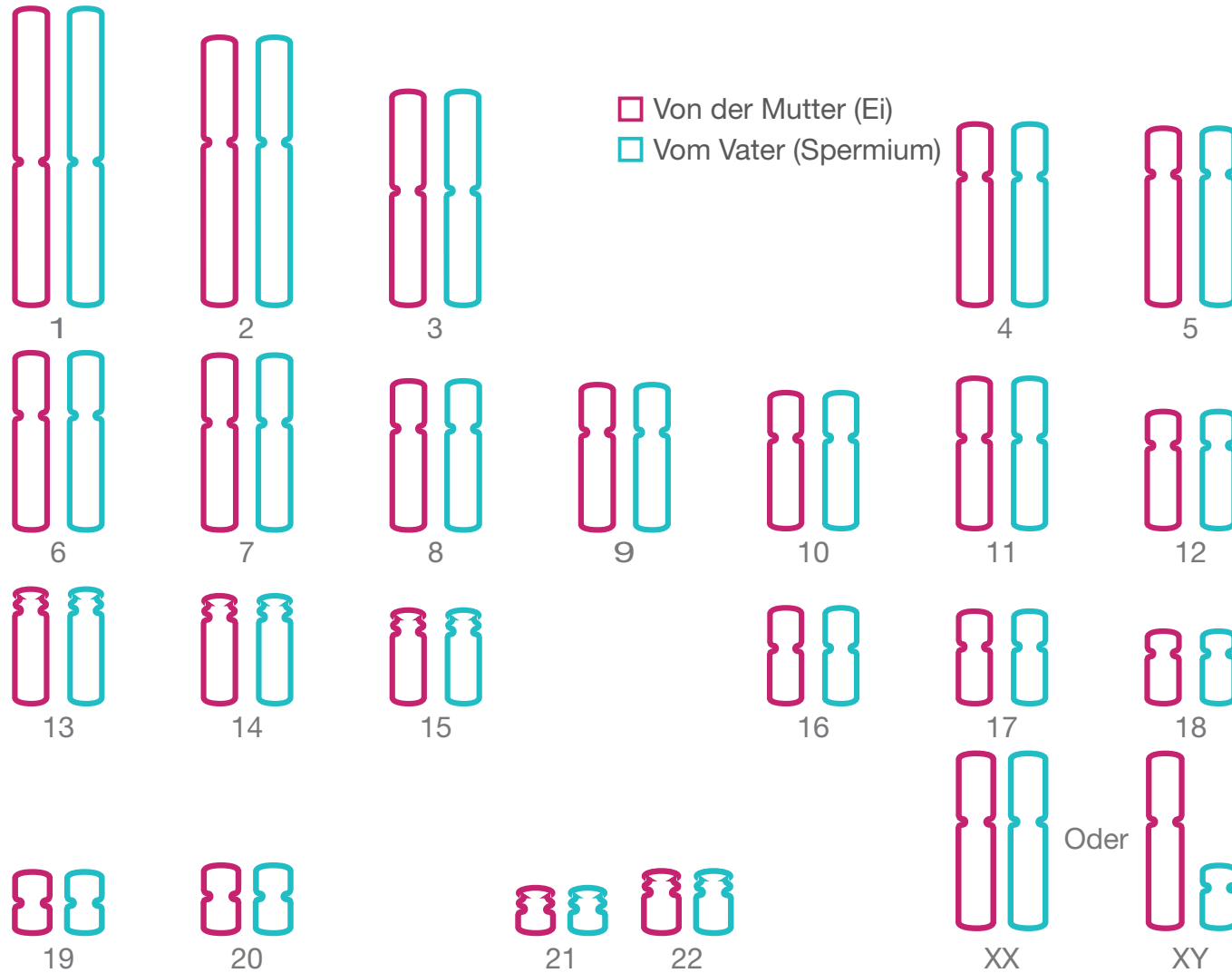
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

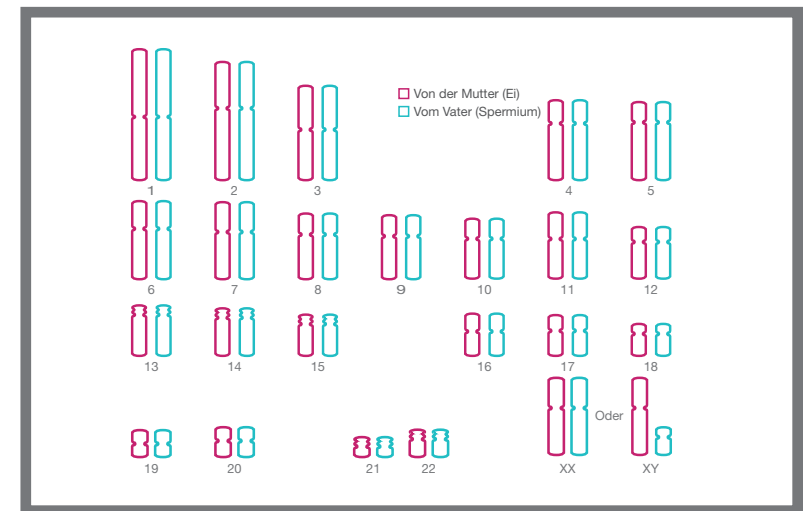
# Menschliche Chromosomen





# Menschliche Chromosomen

- Menschen verfügen über 23 Chromosomenpaare (insgesamt also 46 Chromosomen).
  - Eine Kopie von jedem Chromosom stammt von der Mutter (Eizelle), die andere Kopie vom Vater (Spermium).
- Die ersten 22 Paare werden Autosomen genannt. Sie sind bei Männern und Frauen gleich.
- Die Chromosomen des 23. Paares werden als Geschlechtschromosomen bezeichnet. Frauen haben zwei Kopien des X-Chromosoms, Männer hingegen ein X- und ein Y-Chromosom.



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4. Auflage, New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhalt

Genetik – Überblick

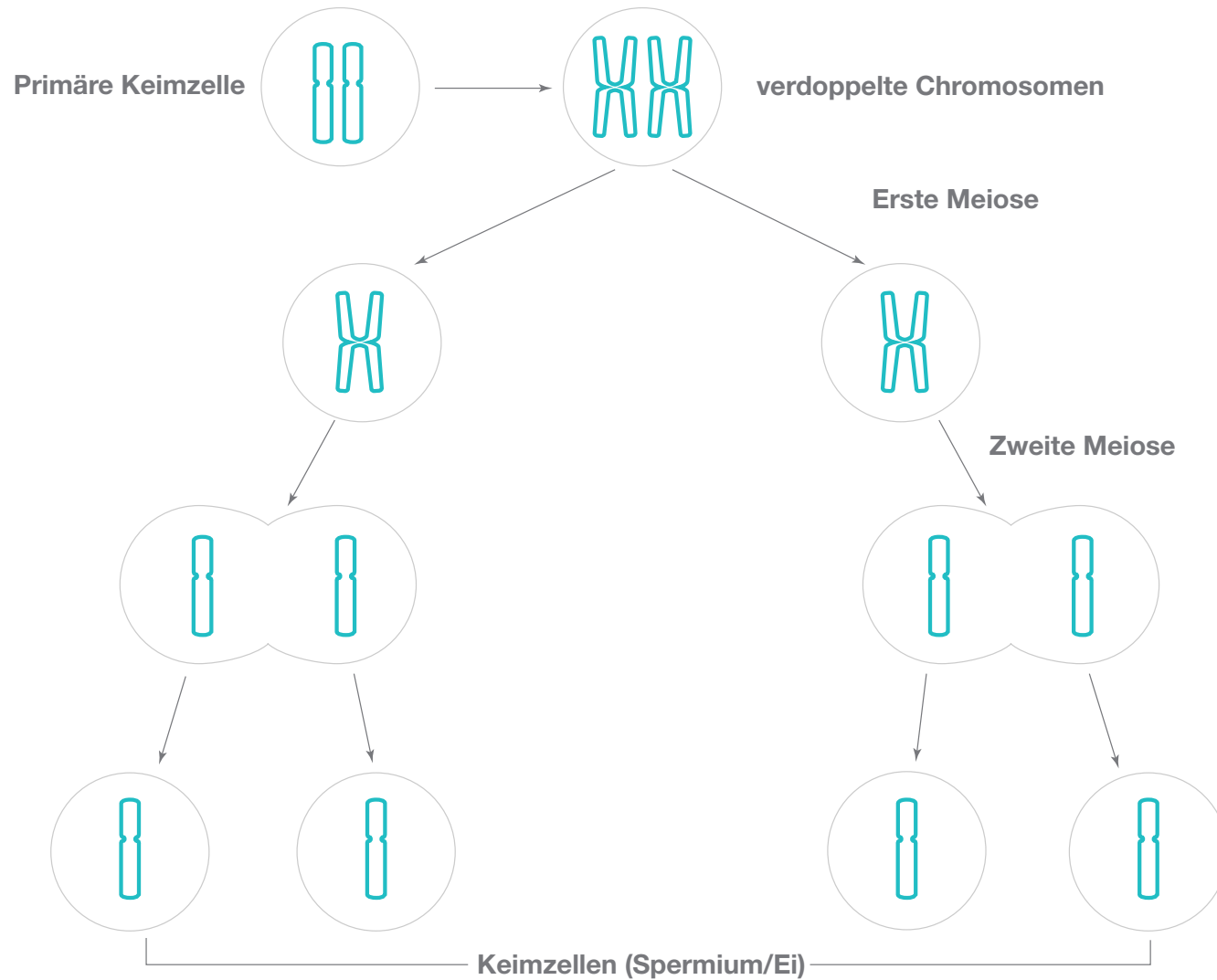
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

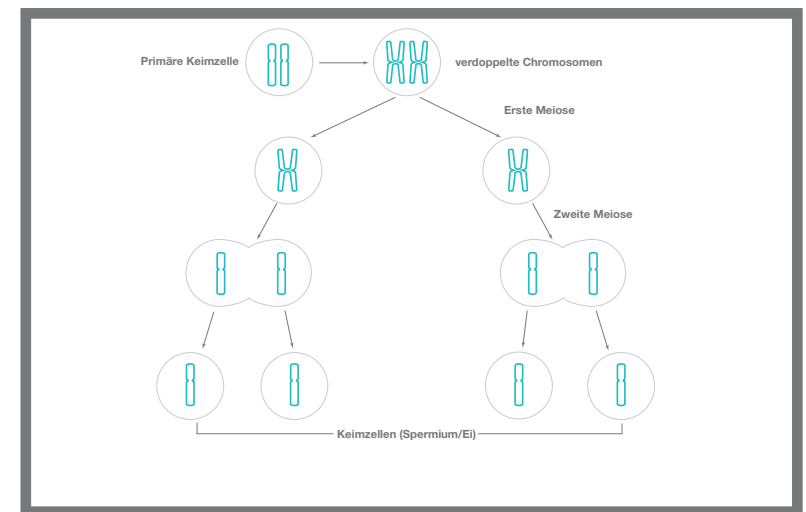
Vererbung einzelner Gene

# Meiose Bildung von Spermien und Eizellen



# Meiose Bildung von Spermien und Eizellen

- Der Vorgang der Bildung von Spermien und Eizellen (Keimzellen) wird als Meiose bezeichnet.
- Bei der Meiose werden die Chromosomenpaare getrennt, sodass jede Keimzelle normalerweise eine Kopie von jedem Chromosom erhält (insgesamt 23, also die Hälfte der Chromosomen einer Zelle).
- Bei der Fertilisation/Empfängnis verbindet sich das Spermium mit der Eizelle und bildet eine Zygote, die zu einem Embryo mit 46 Chromosomen wird.



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4. Auflage, New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhalt

Genetik – Überblick

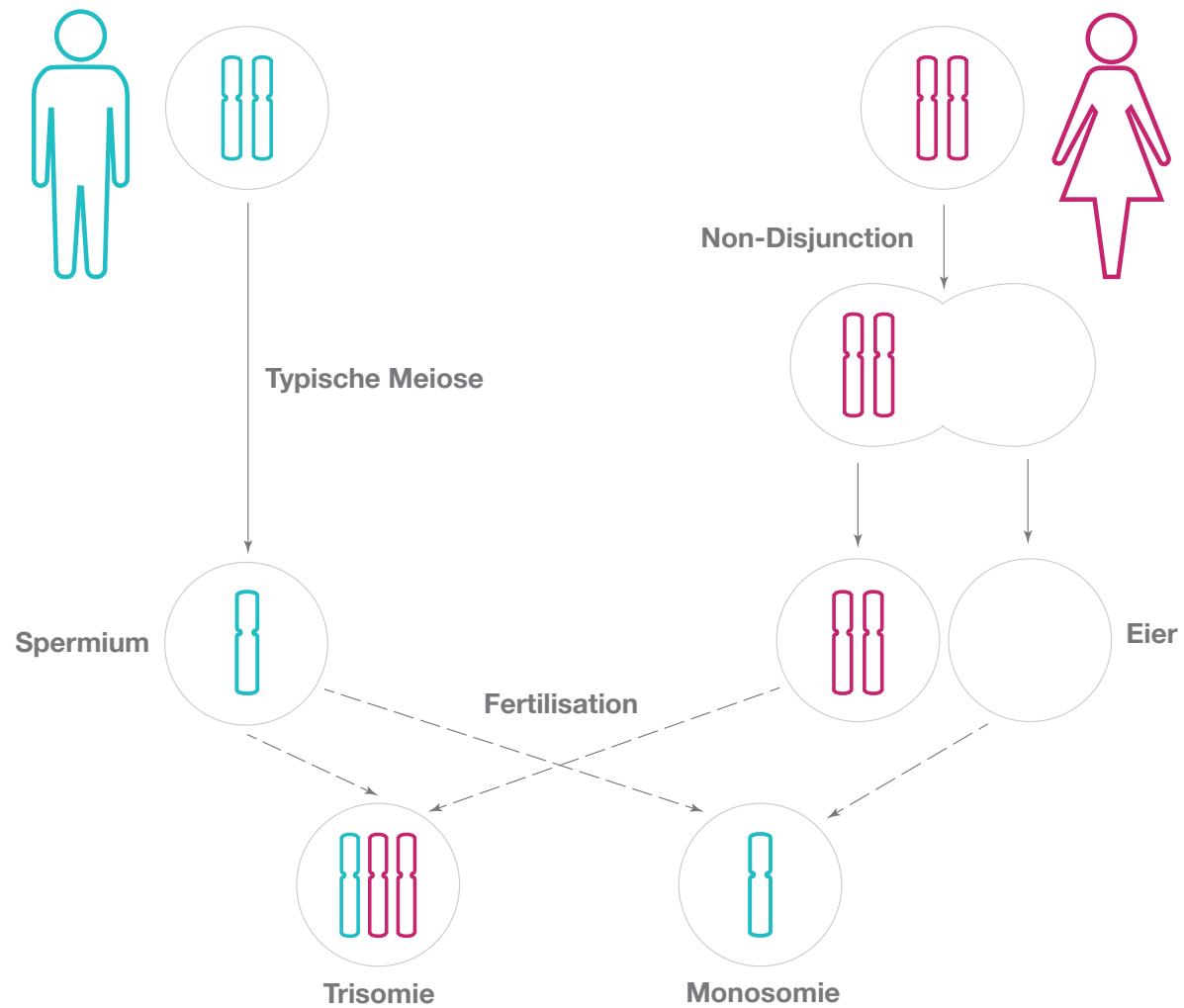
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

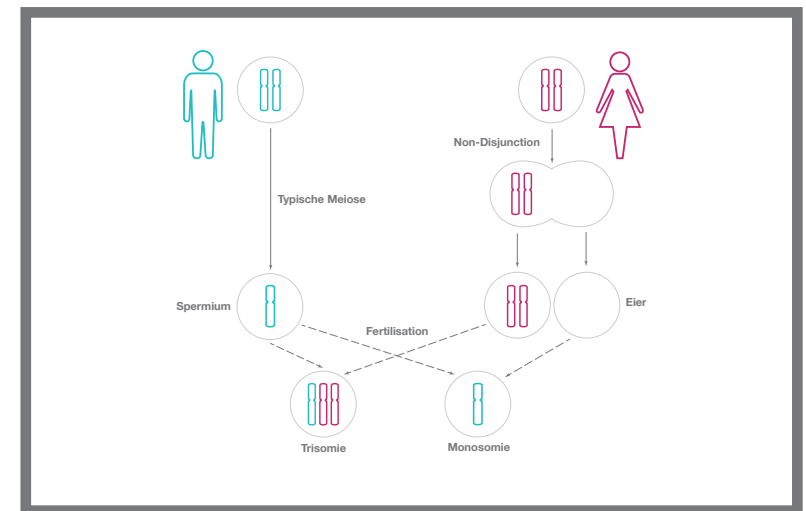
Vererbung einzelner Gene

# Non-Disjunction bei der Meiose



# Non-Disjunction bei der Meiose

- Wenn sich homologe Chromosomen bei der Zellteilung nicht normal trennen, wird dies als Non-Disjunction bezeichnet. Die Folge ist eine fehlerhafte Chromosomenzahl bzw. Aneuploidie.
  - Eine Non-Disjunction kann bei der männlichen und bei der weiblichen Meiose auftreten.
- Arten von Aneuploidie:
  - Trisomie: drei Kopien eines bestimmten Chromosoms
  - Monosomie: eine Kopie eines bestimmten Chromosoms
- Mögliche Folgen von Aneuploidie:
  - Keine Einnistung des Embryos
  - Fehlgeburt
  - Geburt eines Babys mit einer Chromosomenerkrankung (z. B. Trisomie 21, wird auch als Down-Syndrom bezeichnet)



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4. Auflage, New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Chromosomenstörungen



Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Chromosomenstörungen



Inhalt

Genetik – Überblick

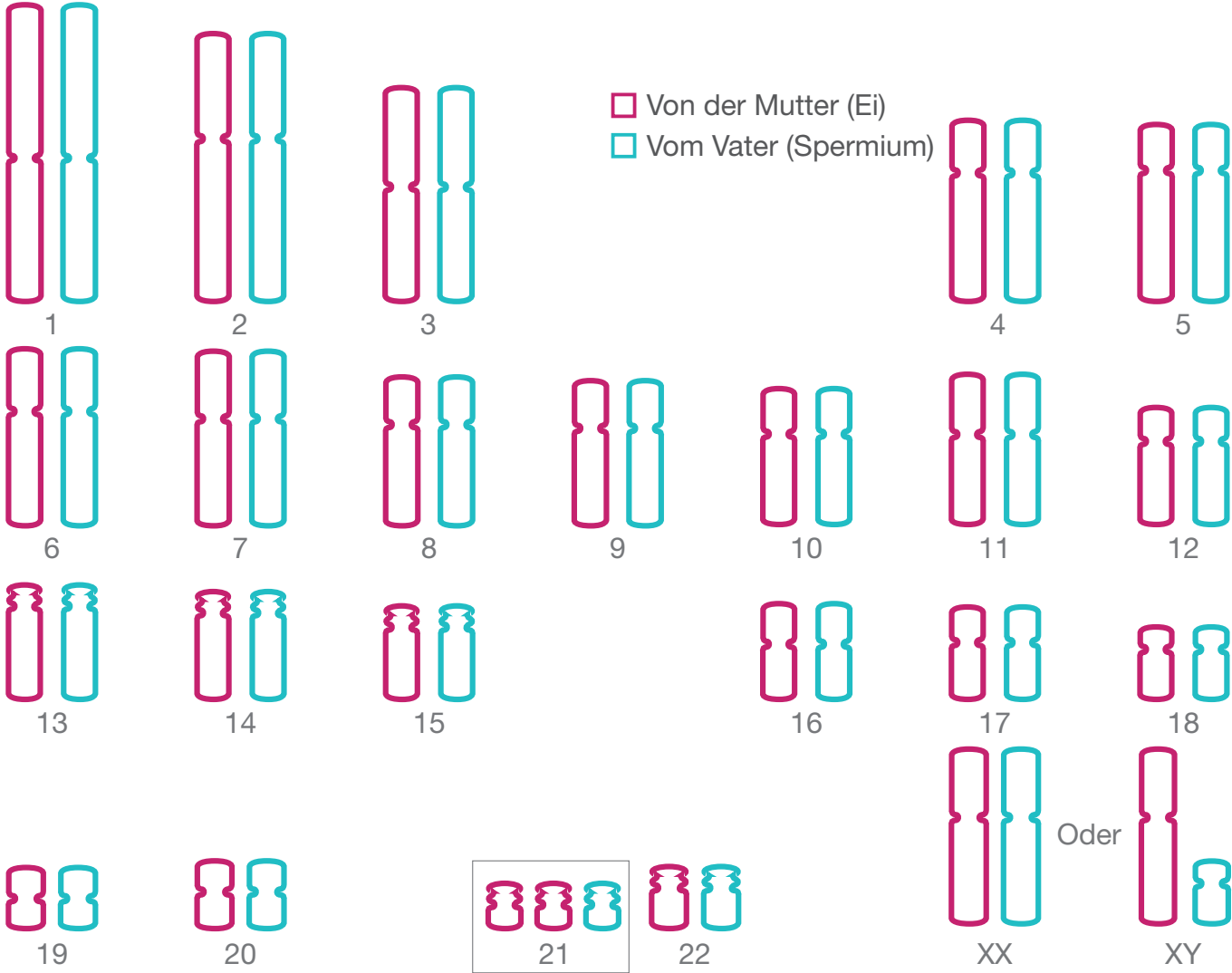
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

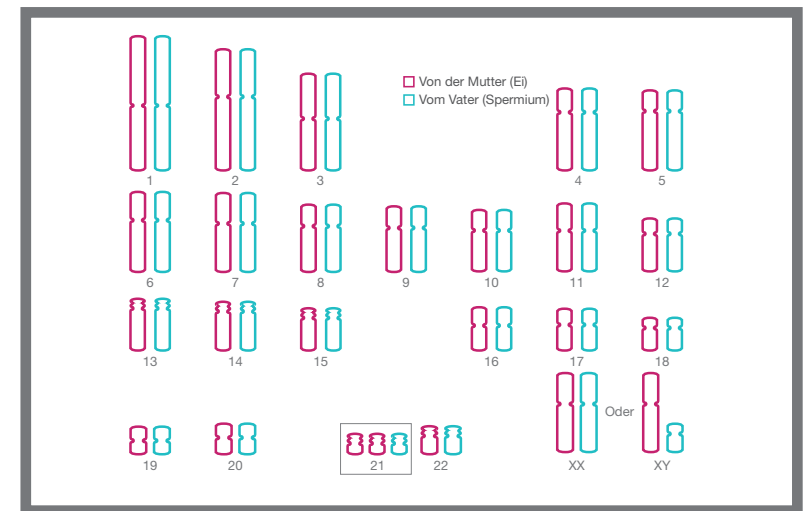
# Trisomie 21 (Down-Syndrom)





# Trisomie 21 (Down-Syndrom)

- Trisomie 21 ist die häufigste Chromosomenstörung bei lebend geborenen Babys.
- Trisomie 21 tritt bei ungefähr einer von 660 Lebendgeburten auf.
- Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich. Häufige Merkmale von Trisomie 21:
  - Leichte bis mittelschwere geistige Behinderung und Entwicklungsverzögerung
  - Charakteristische Gesichtszüge
  - Strukturelle Fehlbildungen des Herzens
  - Niedriger oder verminderter Muskeltonus
  - Erwachsenenalter kann erreicht werden



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7. Auflage Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Down syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/down-syndrome>. Aufgerufen am 4. April 2018.

Inhalt

Genetik – Überblick

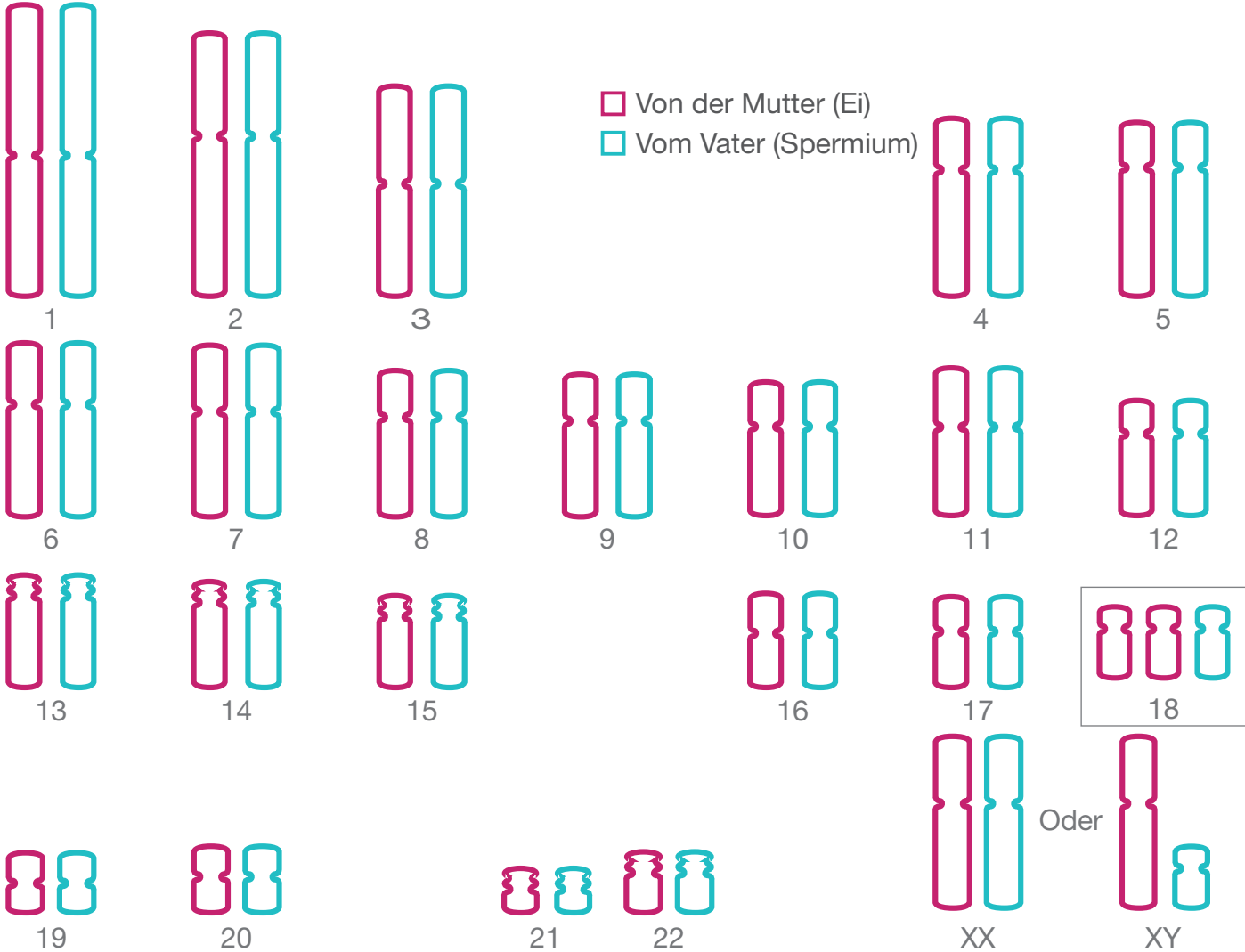
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

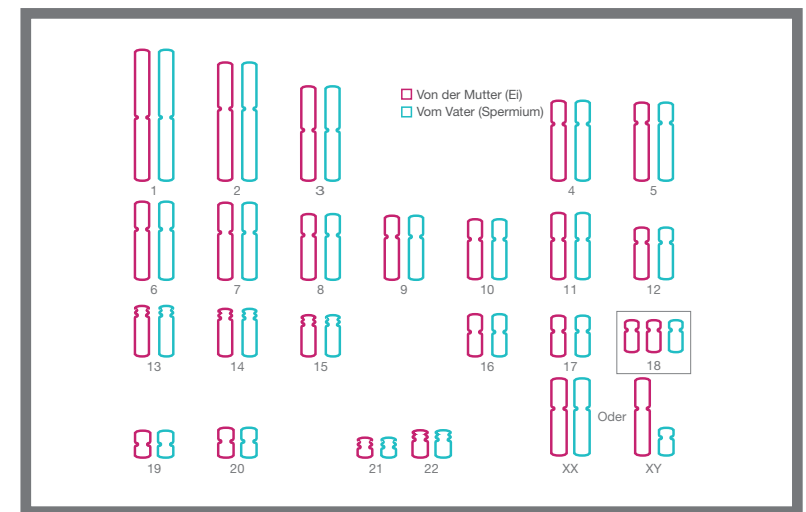
Vererbung einzelner Gene

# Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)



# Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

- Trisomie 18 tritt bei ungefähr einer von 3.333 Lebendgeburten auf.
- Die Lebenserwartung liegt in der Regel unter einem Jahr.
- Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich. Häufige Merkmale von Trisomie 18:
  - Intrauterine Wachstumsretardierung
  - Erhöhter Muskeltonus
  - Ungewöhnliche Positionierung von Händen und/oder Füßen
  - Fehlbildungen des Herzens und anderer Organe
  - Schwere Entwicklungsverzögerung und geistige Behinderung



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7. Auflage Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Trisomy 18. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-18>. Aufgerufen am 4. April 2018.

Inhalt

Genetik – Überblick

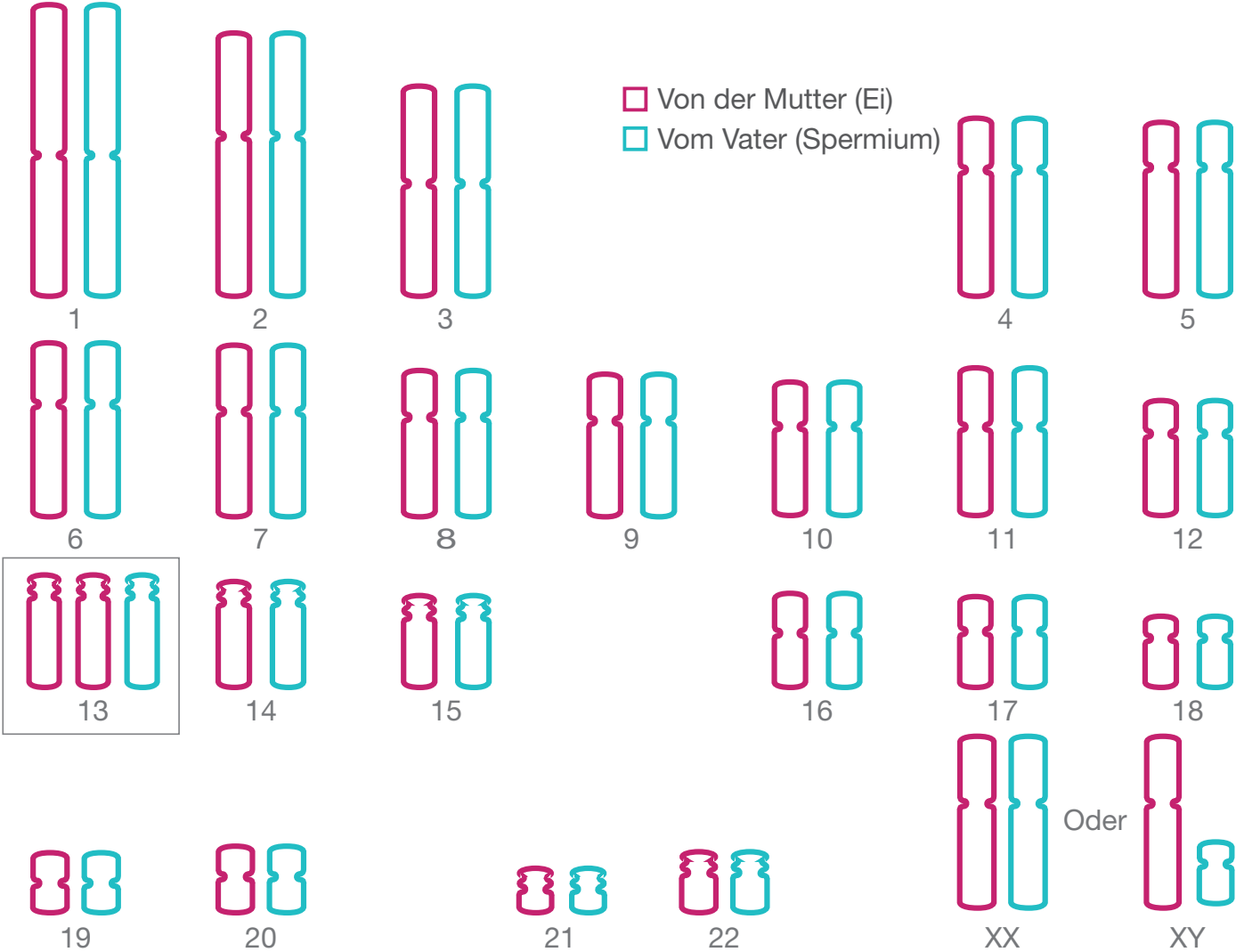
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

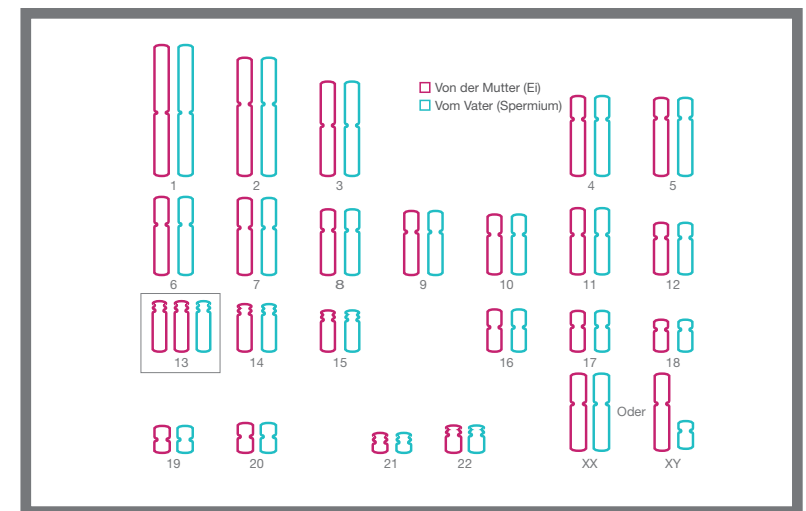
Vererbung einzelner Gene

# Trisomie 13 (Patau-Syndrom)



# Trisomie 13 (Patau-Syndrom)

- Trisomie 13 tritt bei ungefähr einer von 5.000 Lebendgeburten auf.
- Die Lebenserwartung liegt in der Regel unter einem Jahr.
- Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich. Häufige Merkmale von Trisomie 13:
  - Fehlbildungen von Herz, Gehirn und Nieren
  - Lippe und/oder Gaumen nicht vollständig verschmolzen (Spalte)
  - Schwere Entwicklungsstörungen und geistige Behinderung



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7. Auflage Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Trisomy 13. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-13>. Aufgerufen am 4. April 2018.

Inhalt

Genetik – Überblick

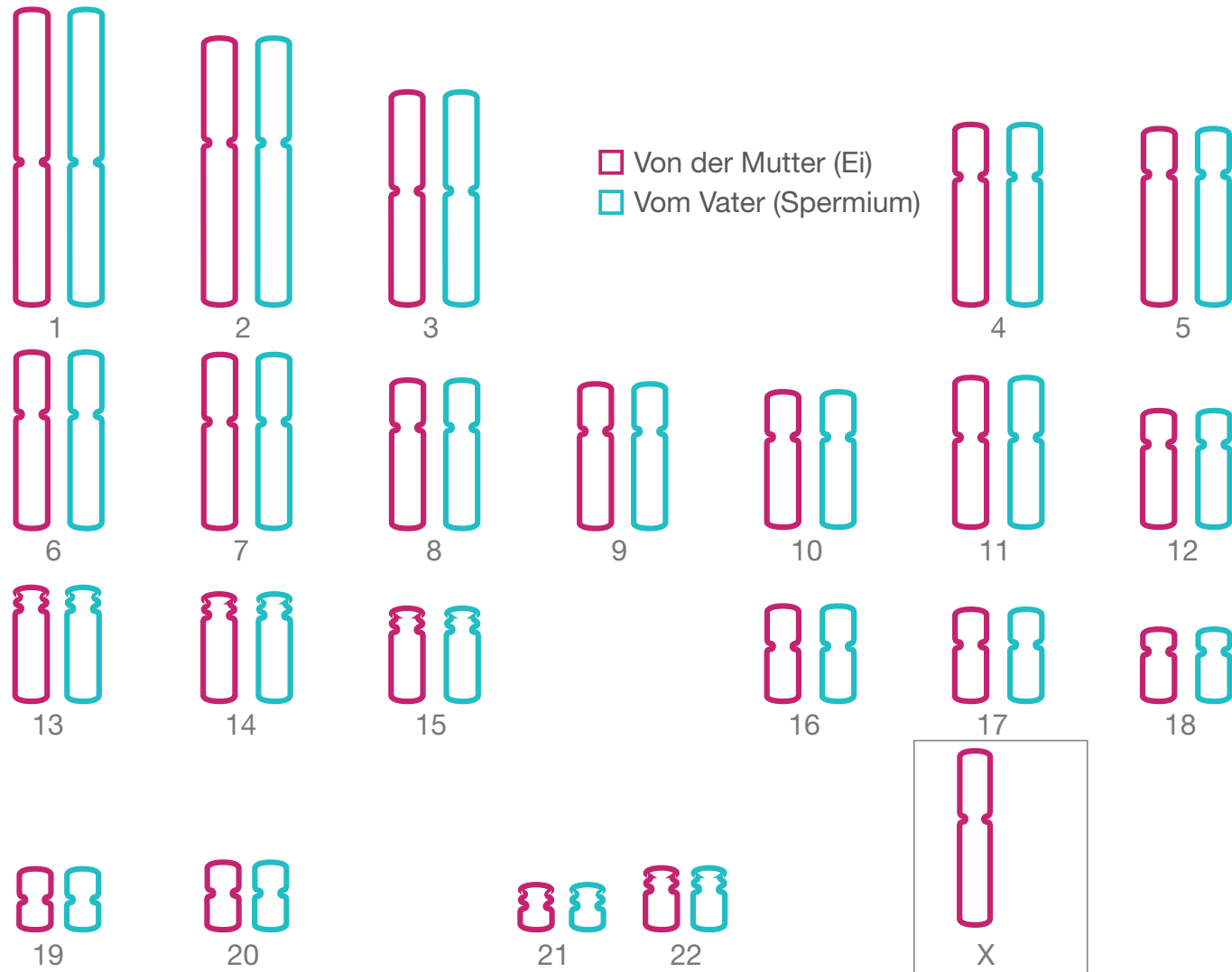
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

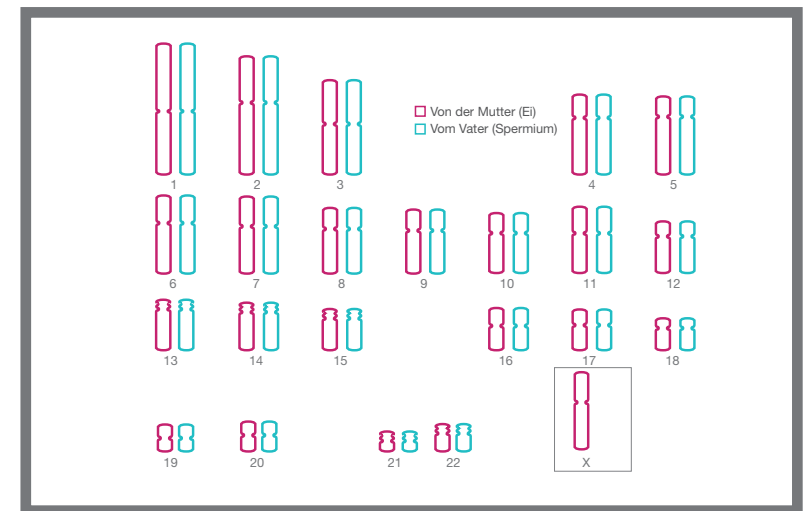
Vererbung einzelner Gene

# Monosomie X (Turner-Syndrom)



# Monosomie X (Turner-Syndrom)

- Monosomie X tritt bei ungefähr einer von 2.000 Lebendgeburten von Mädchen auf.
  - Viele Schwangerschaften mit Monosomie X enden mit einer Fehlgeburt.
- Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich. Häufige Merkmale von Monosomie X:
  - Strukturelle Fehlbildungen des Herzens
  - Kleinwuchs
  - Primäre Dysfunktion der Ovarien, die zu einer primären Amenorrhoe sowie Unfruchtbarkeit führt



Hook EB, Warburton D. *Hum Genet.* 2014;133(4):417-424.

Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 7. Auflage Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Turner syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/turner-syndrome>. Aufgerufen am 4. April 2018.

Inhalt

Genetik – Überblick

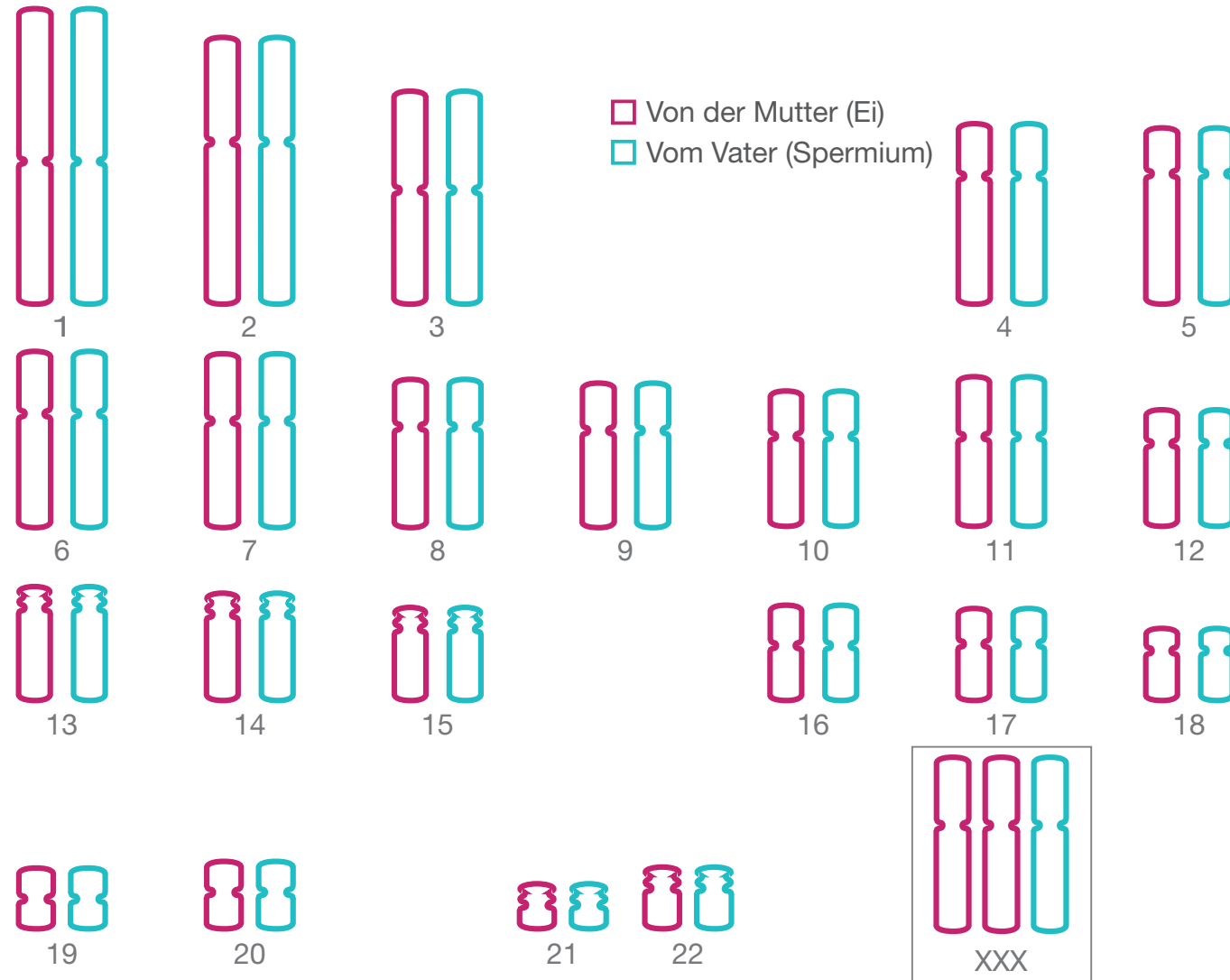
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

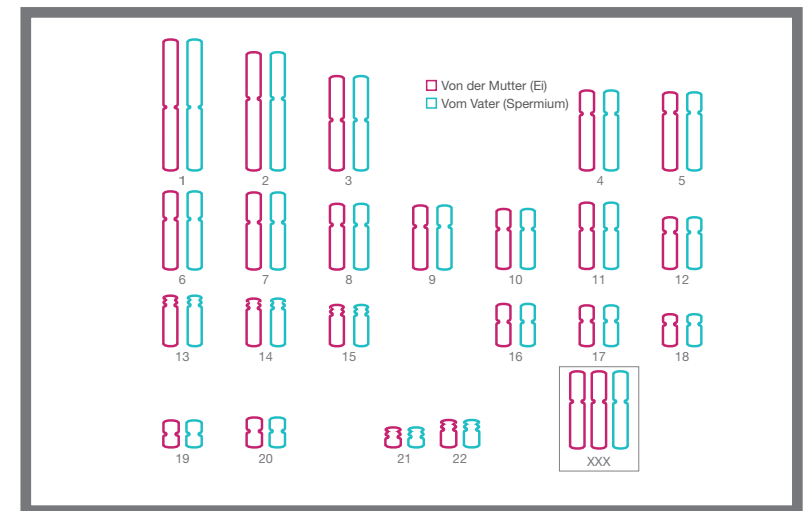
# 47,XXX (Triple-X-Syndrom)





# 47,XXX (Triple-X-Syndrom)

- 47,XXX tritt bei ungefähr einer von 1.000 Lebendgeburten von Mädchen auf.
- Bei vielen Frauen mit 47,XXX zeigen sich keine sichtbaren Merkmale.
- Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich. Häufige Merkmale des Triple-X-Syndroms:
  - Größer als der Durchschnitt
  - Lernschwierigkeiten, Rede- und Sprachverzögerung
  - Verzögerte motorische Entwicklung
  - Verhaltensstörungen und emotionale Schwierigkeiten
  - Normale Fruchtbarkeit und sexuelle Entwicklung



Jones KL, Jones MC, del Campo M. Smith's *Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7. Auflage Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Triple X syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/triple-x-syndrome>. Aufgerufen am 4. April 2018.

Inhalt

Genetik – Überblick

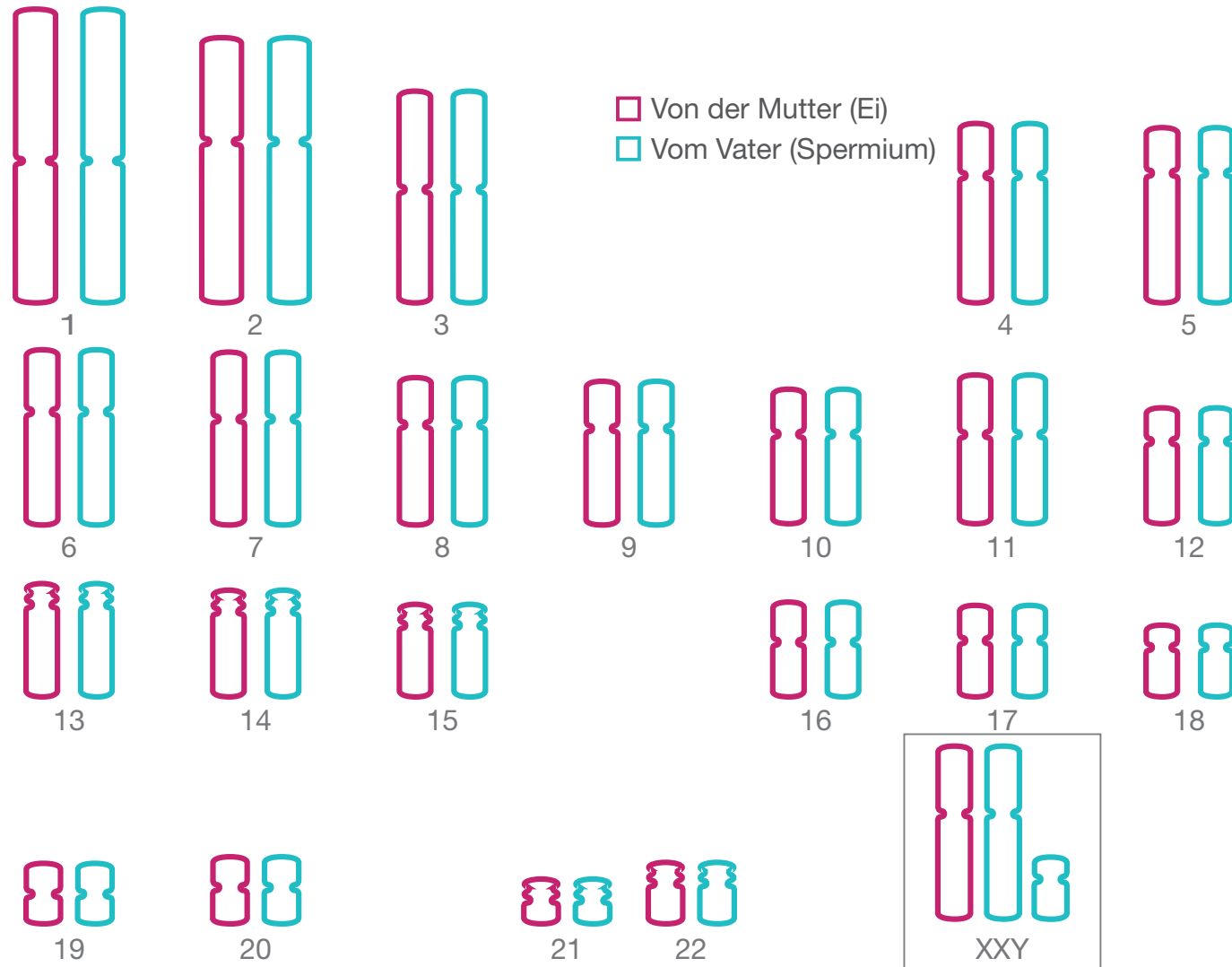
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

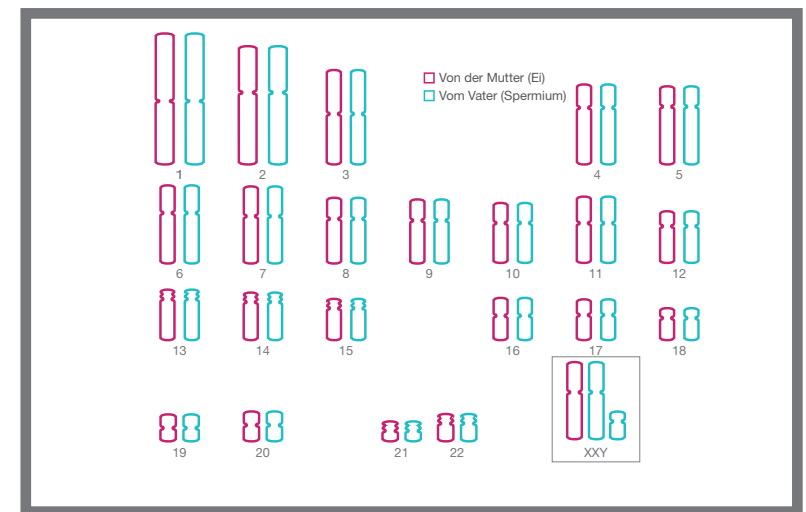
Vererbung einzelner Gene

# 47,XXY (Klinefelter-Syndrom)



# 47,XXY (Klinefelter-Syndrom)

- 47,XXY tritt bei ungefähr einer von 500 Lebendgeburten von Jungen auf.
- Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich. Häufige Merkmale des Klinefelter-Syndroms:
  - Lernschwierigkeiten, Rede- und Sprachverzögerung
  - Größer als der Durchschnitt
  - Unterentwickelte Hoden
  - Unfruchtbarkeit



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7. Auflage Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: Klinefelter syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/klinefelter-syndrome>. Aufgerufen am 4. April 2018.

Inhalt

Genetik – Überblick

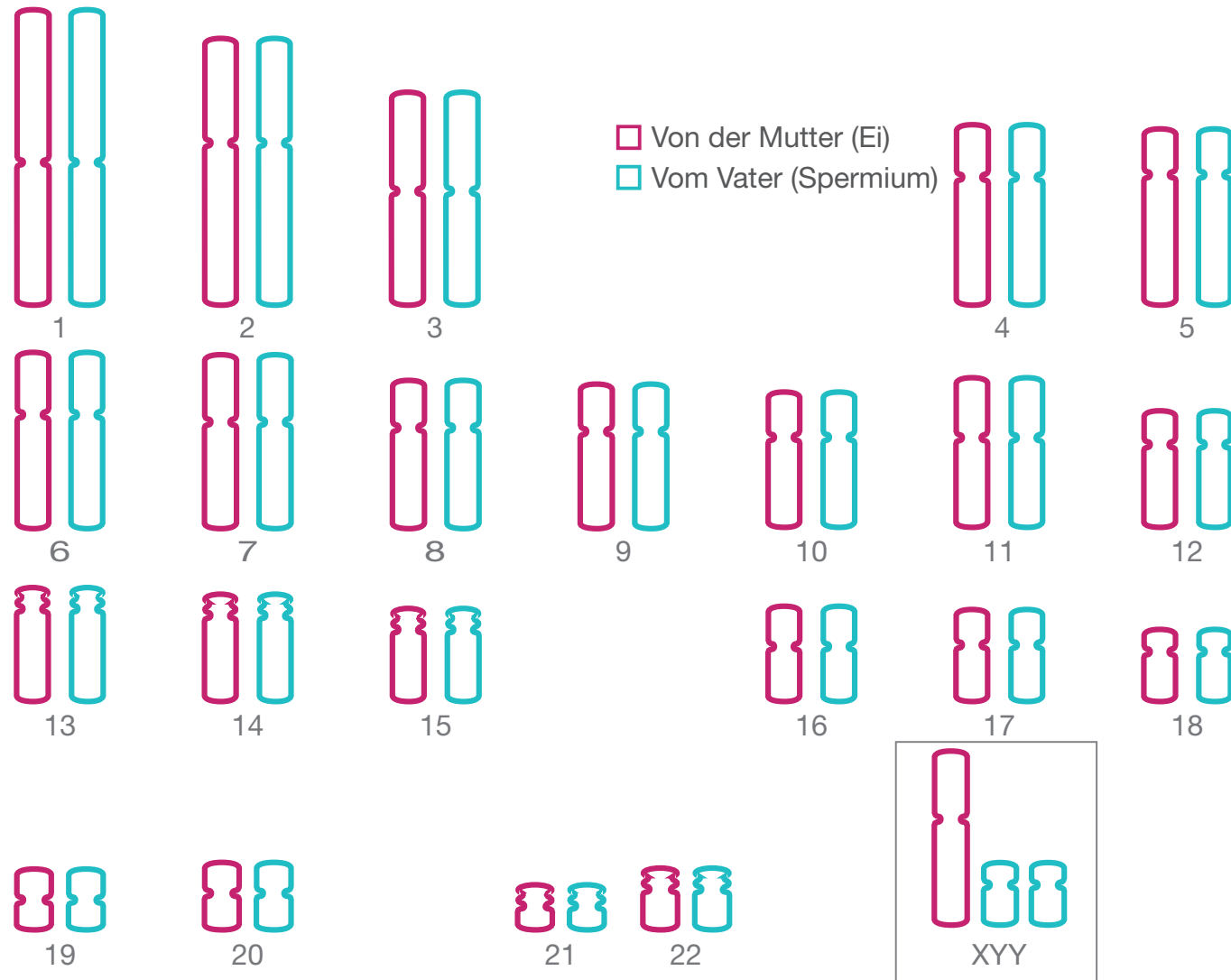
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

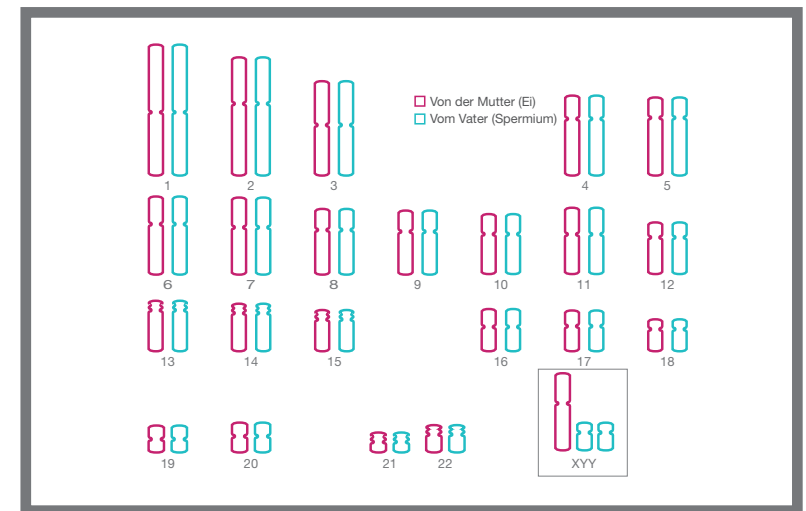
Vererbung einzelner Gene

# 47,XYY (Jacobs-Syndrom)



# 47,XYY (Jacobs-Syndrom)

- 47,XYY tritt bei ungefähr einer von 840 Lebendgeburten von Jungen auf.
- Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich. Häufige Merkmale des Jacobs-Syndroms:
  - Lernschwierigkeiten, Rede- und Sprachverzögerung
  - Erhöhtes Risiko von Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsschwierigkeiten sowie gelegentlich autistische Störungen
  - Normale Fruchtbarkeit



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7. Auflage Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Your guide to understanding genetic conditions: 47,XYY syndrome. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/47xy-syndrome>. Aufgerufen am 4. April 2018.

Inhalt

Genetik – Überblick

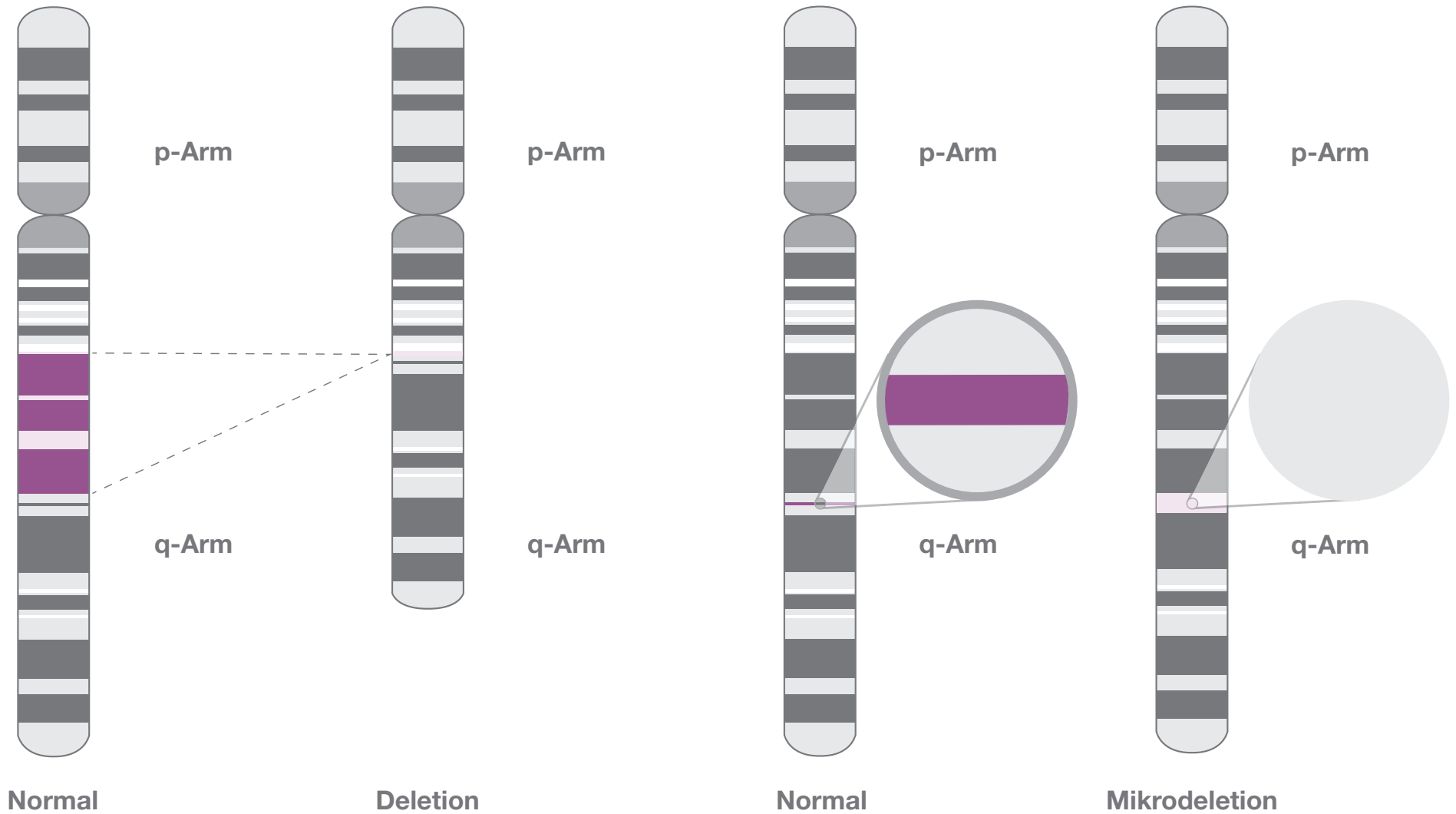
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

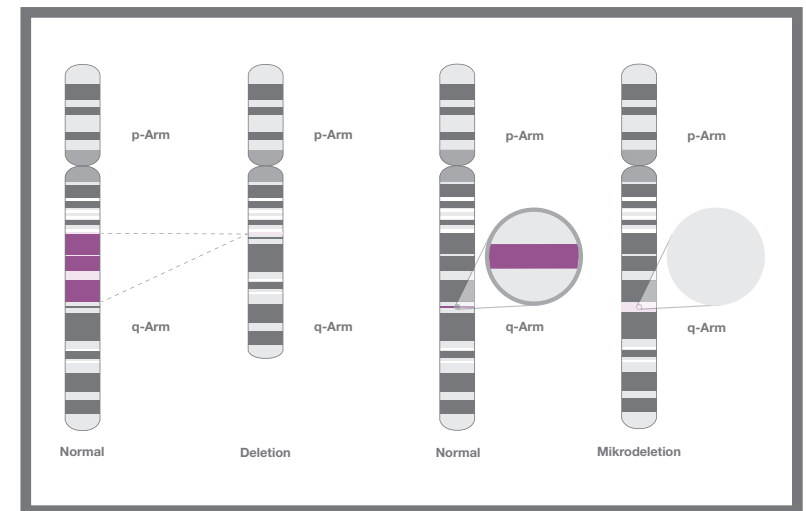
Vererbung einzelner Gene

# Chromosomendeletionen und -mikrodeletionen



# Chromosomendeletionen und -mikrodeletionen

- Deletionen und Mikrodeletionen werden durch fehlende Abschnitte von Chromosomenmaterial verursacht.
  - Mikrodeletionen sind in der Regel zu geringfügig, um bei der konventionellen Karyotypanalyse erkannt zu werden. Zur Erkennung sind spezielle Tests erforderlich.
- Chromosomendeletionen und -mikrodeletionen können zu geistigen Behinderungen, Entwicklungsstörungen und angeborenen Anomalien führen.



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4. Auflage, New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhalt

Genetik – Überblick

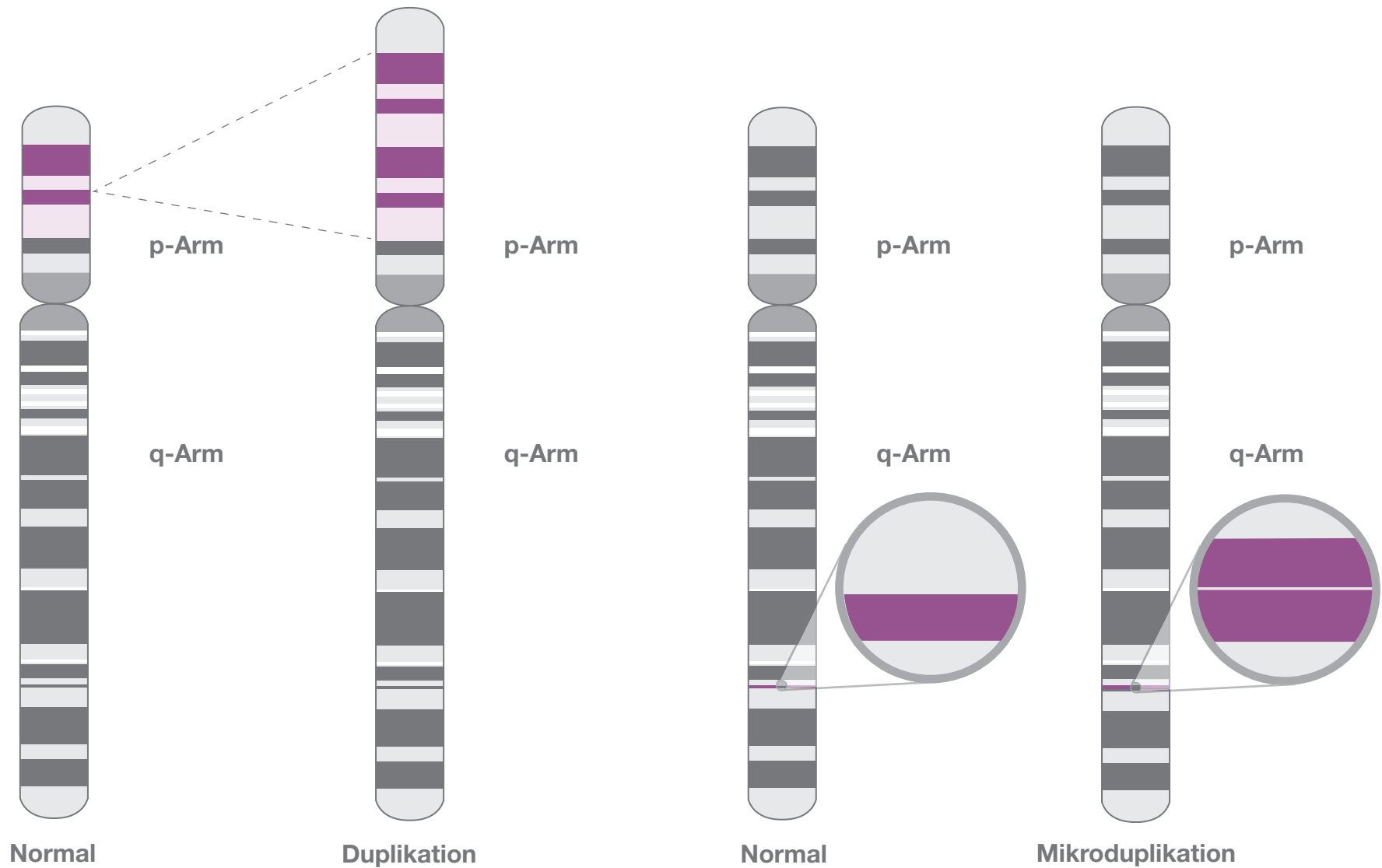
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

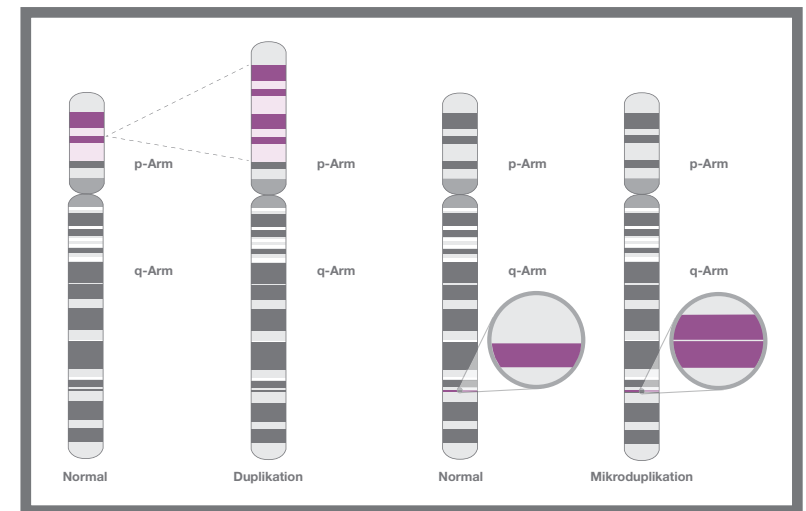
# Chromosomenduplikationen und -mikroduplikationen





# Chromosomenduplikationen und -mikroduplikationen

- Duplikationen und Mikroduplikationen werden durch zusätzliche Abschnitte von Chromosomenmaterial verursacht.
  - Mikroduplikationen sind in der Regel zu geringfügig, um bei der konventionellen Karyotypanalyse erkannt zu werden. Zur Erkennung sind spezielle Tests erforderlich.
- Chromosomenduplikationen und -mikroduplikationen können zu geistigen Behinderungen, Entwicklungsstörungen und angeborenen Anomalien führen.



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4. Auflage, New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhalt

Genetik – Überblick

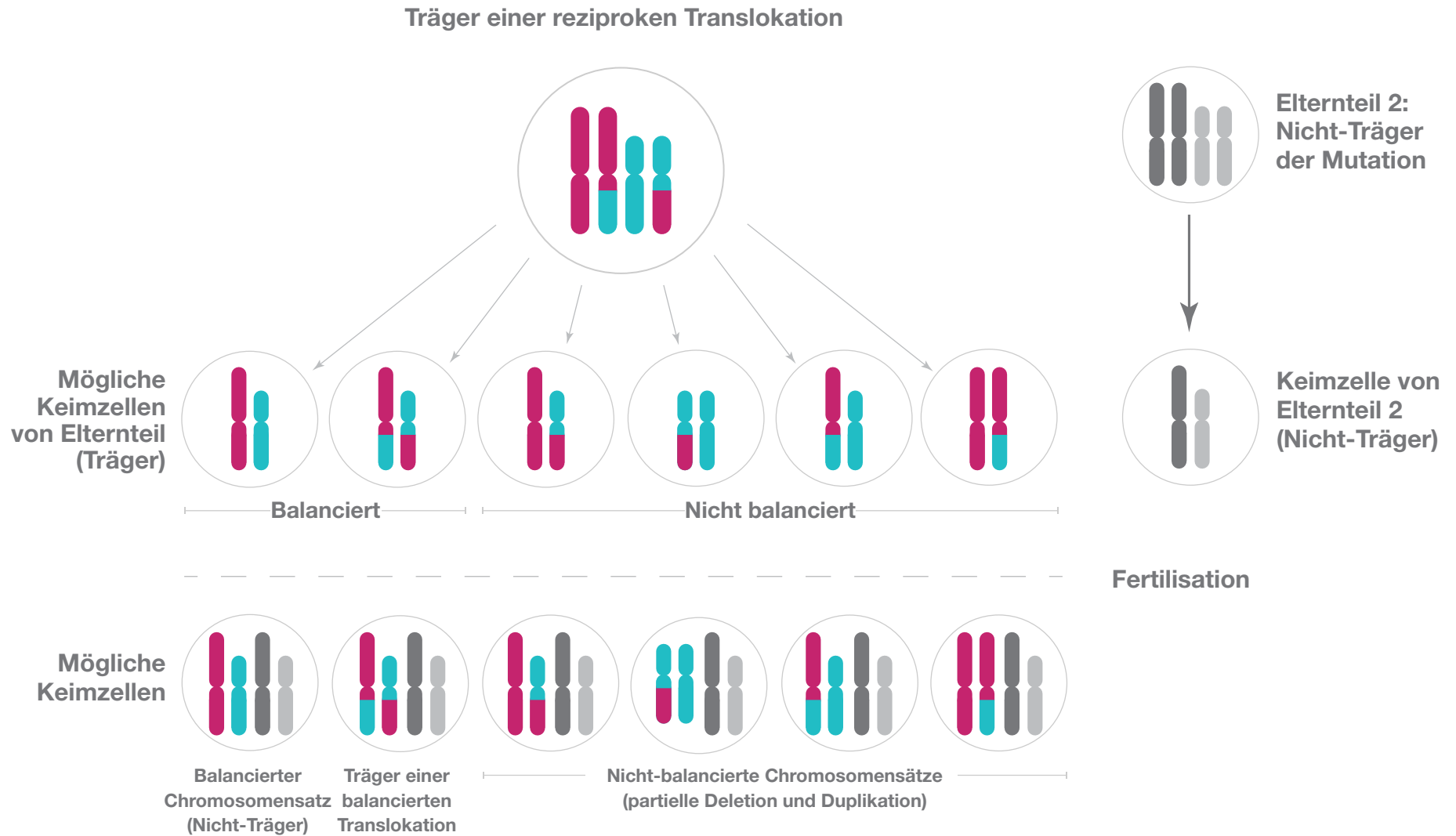
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

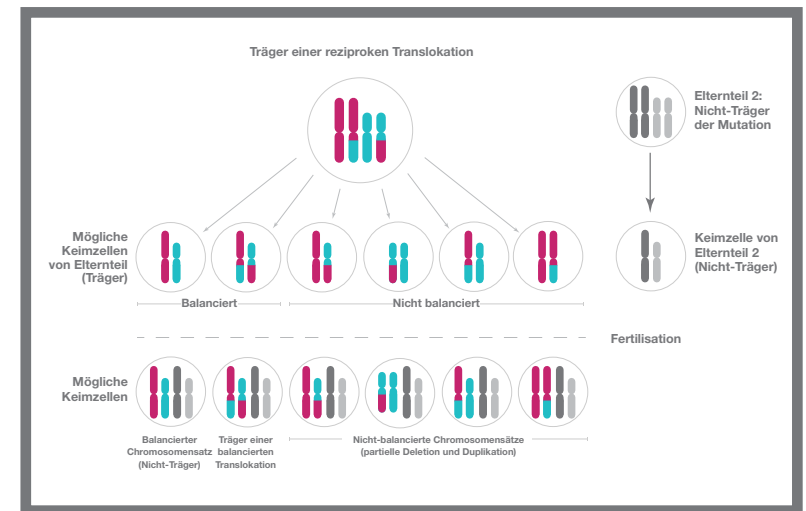
Vererbung einzelner Gene

# Reziproke Translokation



# Reziproke Translokation

- Zu einer reziproken Translokation kommt es, wenn zwei nicht homologe Chromosomen Segmente austauschen.
- Balancierte reziproke Translokationen kommen bei ungefähr einer von 500 Personen vor.
- Personen, die Träger einer balancierten reziproken Translokation sind, weisen in der Regel keine klinischen Symptome auf. Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für:
  - Unfruchtbarkeit
  - Wiederholte Fehlgeburten
  - Geburt von Kindern mit angeborenen Anomalien, geistiger Behinderung und Entwicklungsstörungen



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4. Auflage, New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

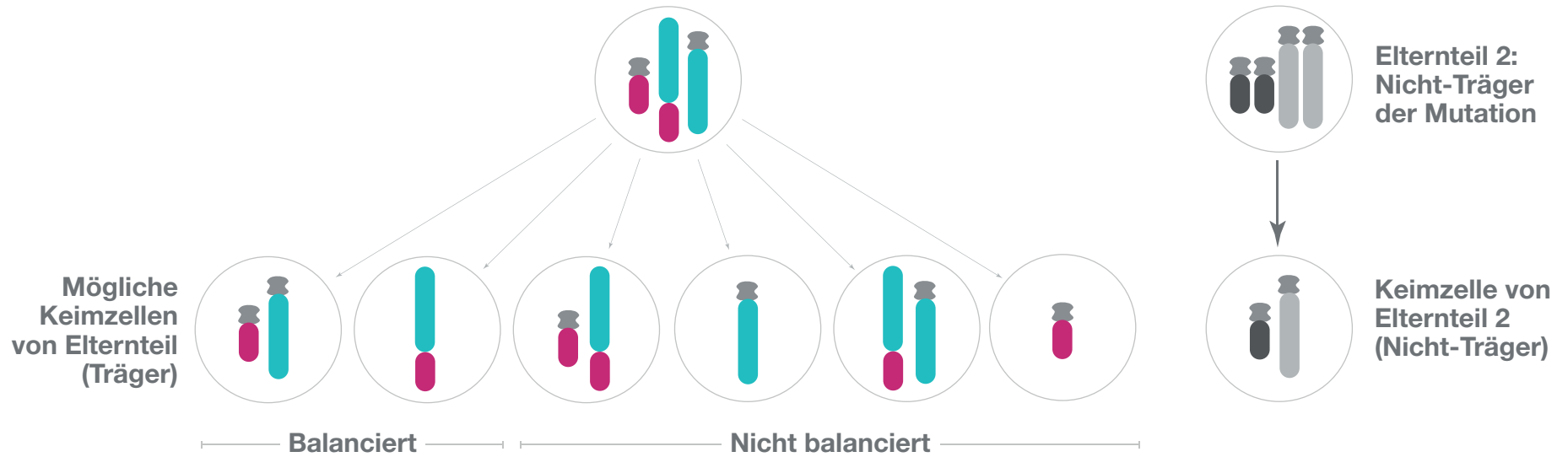
Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

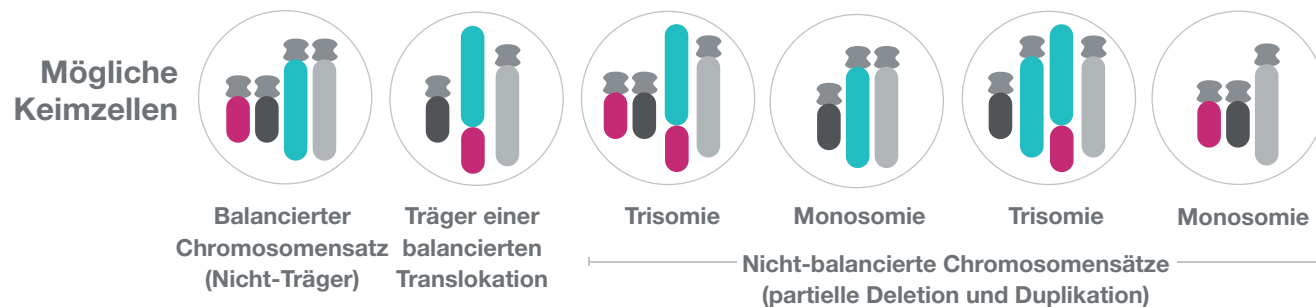
Vererbung einzelner Gene

# Robertson-Translokation

## Träger einer balancierten Translokation

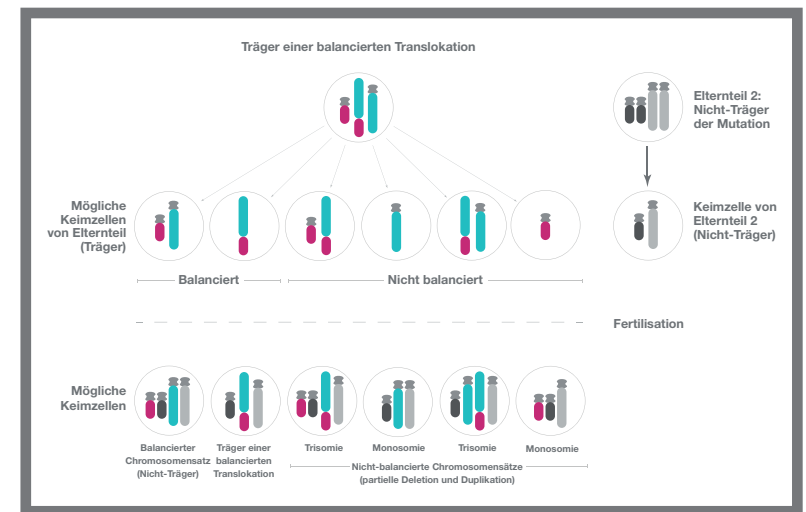


## Fertilisation



# Robertson-Translokation

- Eine Robertson-Translokation tritt auf, wenn sich zwei „Robertson‘sche“ Chromosomen (13, 14, 15, 21, 22) verbinden.
- Balancierte Robertson-Translokationen treten bei ungefähr einer von 1.000 Personen auf.
- Personen, die Träger einer balancierten Robertson-Translokation sind, weisen in der Regel keine klinischen Symptome auf. Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für:
  - Unfruchtbarkeit
  - Wiederholte Fehlgeburten
  - Geburt von Kindern mit angeborenen Anomalien, geistiger Behinderung und Entwicklungsstörungen



Gardner RJM, Sutherland GR, Schaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 4. Auflage, New York, NY: Oxford University Press; 2012.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Pränatales Screening und diagnostische Optionen



Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Pränatales Screening und diagnostische Optionen



Inhalt

Genetik – Überblick

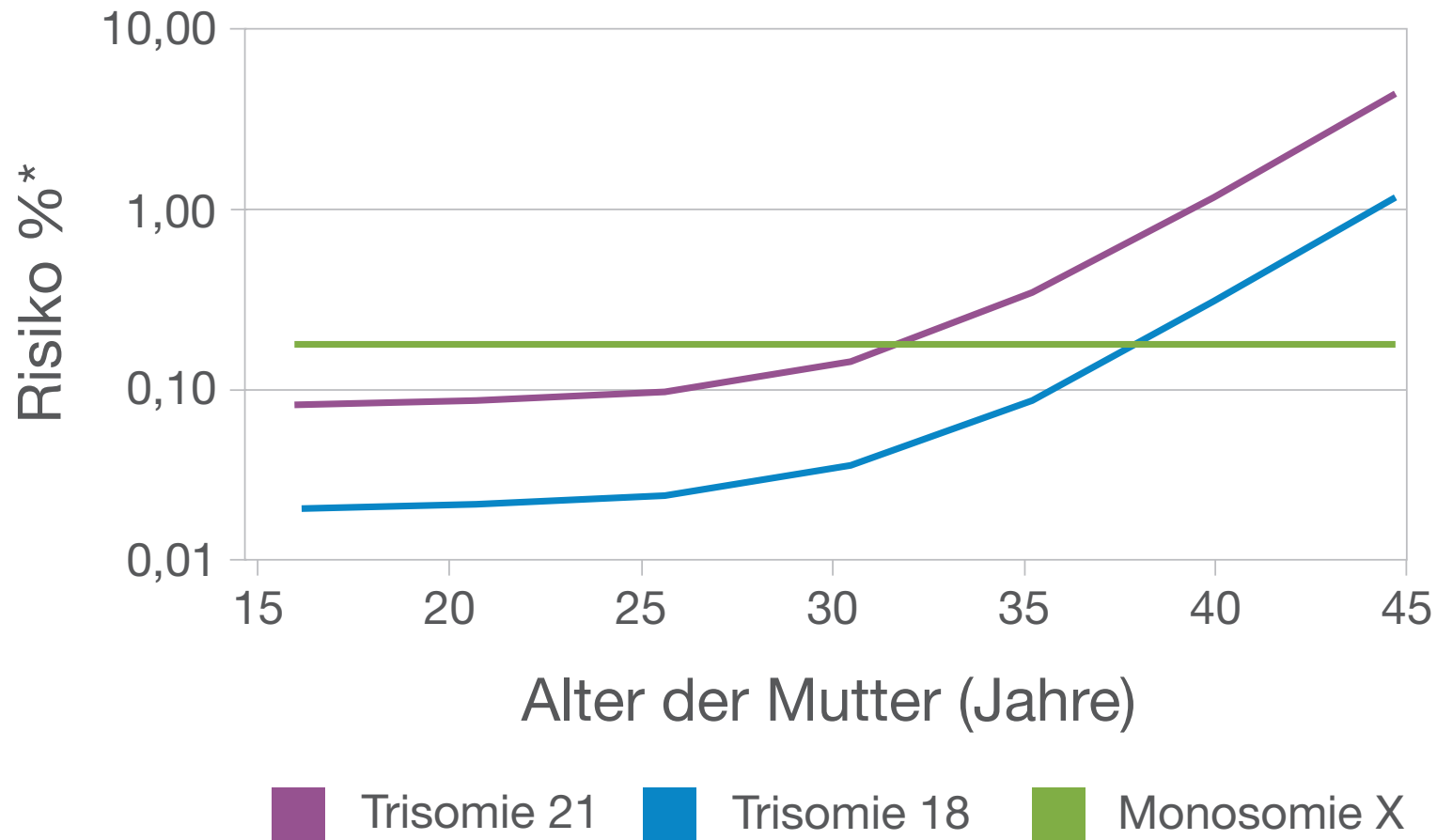
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Risiko einer Aneuploidie in Abhängigkeit vom Alter der Mutter

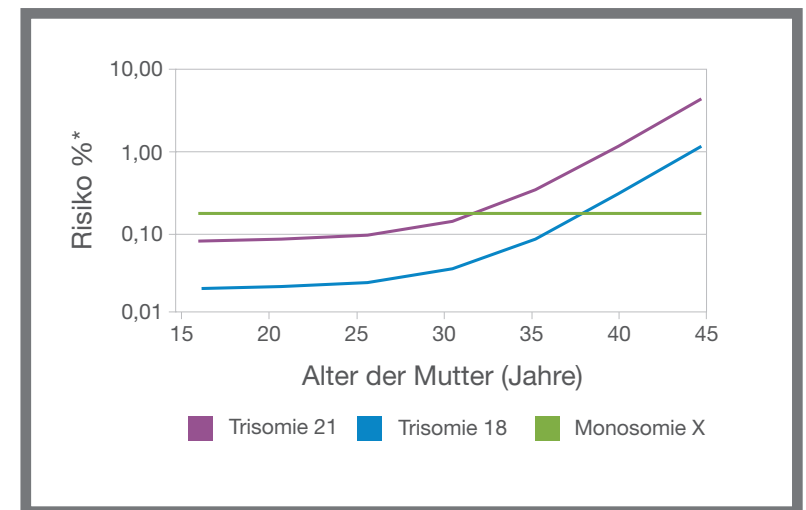


\*Risiko von Trisomie 21 (T21), Trisomie 18 (T18), Monosomie X (MX) im zweiten Trimenon



# Risiko einer Aneuploidie in Abhängigkeit vom Alter der Mutter

- Die Häufigkeit bestimmter Chromosomenanomalien wie Trisomie 21 steigt mit dem Alter der Mutter. Ursächlich ist hierbei die Non-Disjunction.
- Auf die Häufigkeit einiger Chromosomenanomalien, z. B. des Turner-Syndroms, hat das Alter der Mutter keinen Einfluss.



Allen EG, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects Hum Genet. Februar 2009; 125(1): 41–52.  
ACOG PB #163 Clinical Management guideline for Obstetrician-Gynecologist: Screening for fetal aneuploidies, Mai 2016

Inhalt

Genetik – Überblick

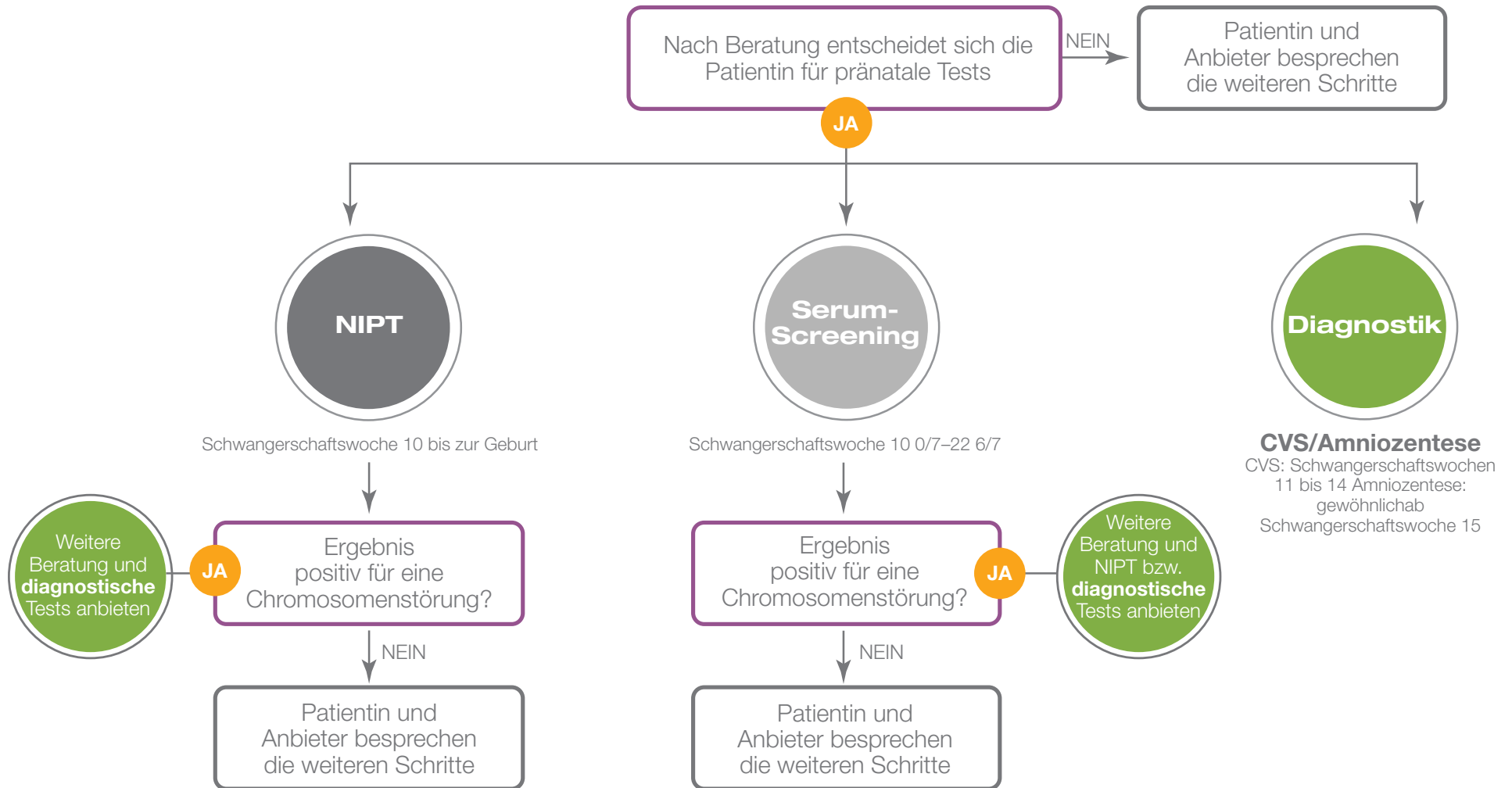
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

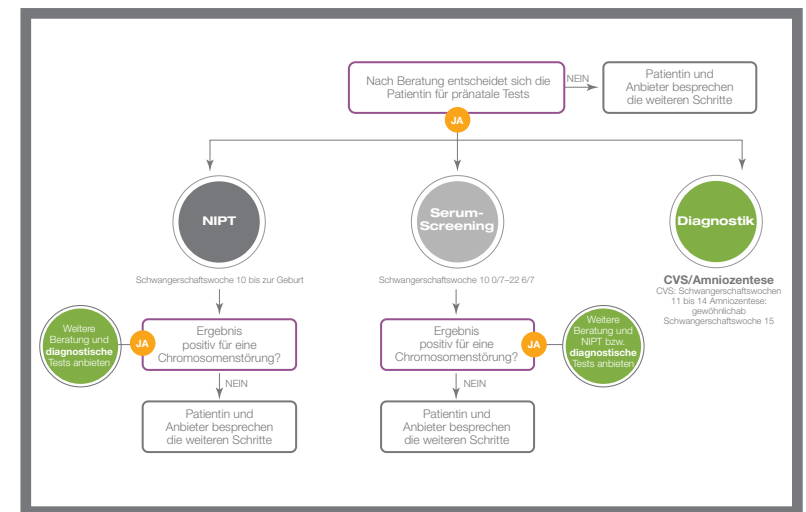
# Pränatales Screening und diagnostische Optionen\*



\*Je nach Land unterschiedlich.

# Pränatales Screening und diagnostische Optionen\*

- Beim pränatalen Screening auf Aneuploidie wird das Risiko einer Frau hinsichtlich einer Schwangerschaft mit bestimmten Chromosomenstörungen bewertet.
  - Bei den Screening-Ergebnissen handelt es sich nicht um eine Diagnose. Bei einem positiven Screening-Ergebnis sind eine weitere Beratung und die Bestätigung durch diagnostische Tests erforderlich.
- Diagnostische Tests können zuverlässigere Informationen zu Folgendem liefern:
  - Chromosomenstörungen
  - Bestimmte genetische Erkrankungen



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

ACOG Practice Bulletins—Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e123–e137.

\*Typisch in den USA, kann jedoch in anderen Ländern abweichen.

Inhalt

Genetik – Überblick

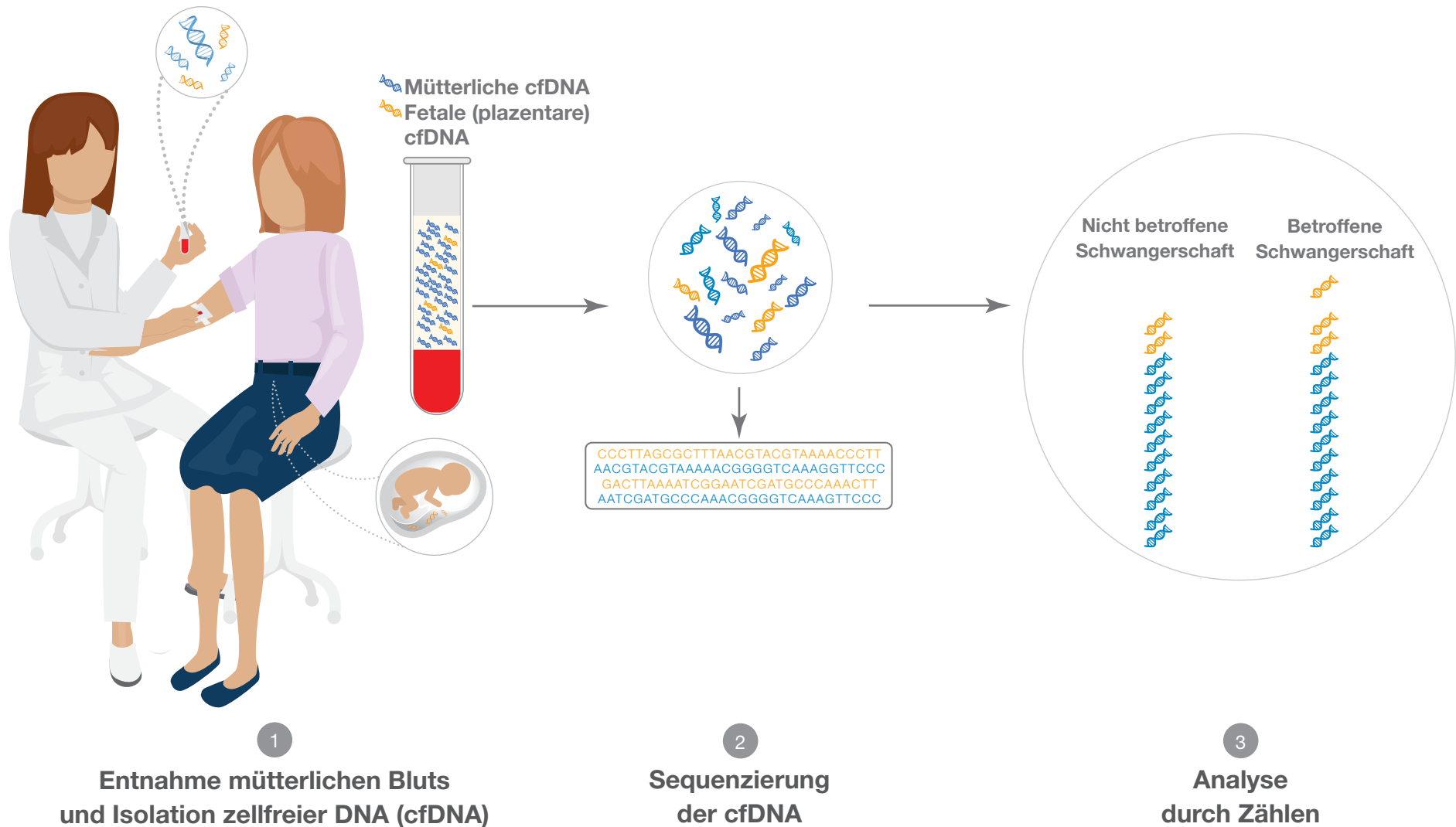
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

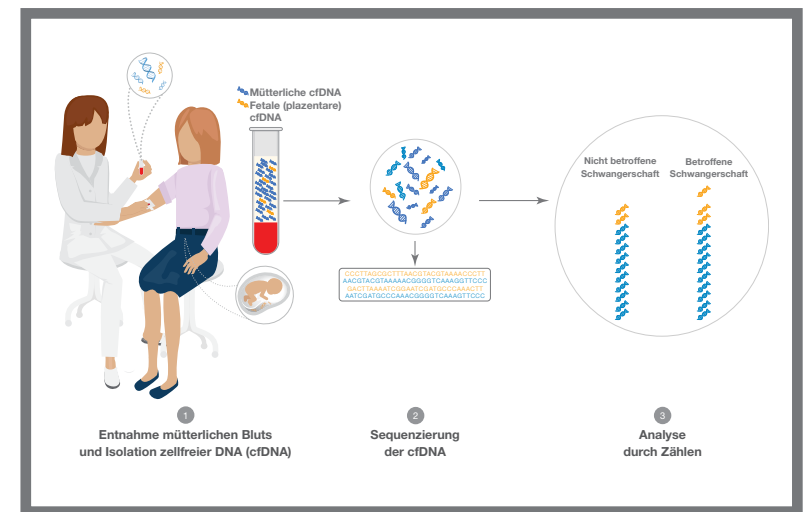
Vererbung einzelner Gene

# Nicht invasive Pränataltests (NIPT) mithilfe zellfreier DNA



# Nicht invasive Pränataltests (NIPT) mithilfe zellfreier DNA

- Ein NIPT kann schon ab der 10. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.
- Dazu wird der Schwangeren eine Blutprobe aus dem Arm entnommen. Die Blutprobe enthält mütterliche und plazentare (fetale) cfDNA (zellfreie DNA).
- Die cfDNA wird sequenziert und der Ursprung der Chromosomen wird bestimmt. Anschließend werden die Chromosomen beim Screening gezählt, um mögliche Chromosomenstörungen zu ermitteln.
- Vorteile:
  - Nicht invasiv, daher kein Risiko einer Fehlgeburt
  - Hohe Erkennungsraten für getestete Erkrankungen
  - Im Vergleich zum herkömmlichen Serum-Screening sehr niedrige Raten für falsch positive und niedrige Raten für falsch negative Ergebnisse
- Einschränkungen:
  - Nicht diagnostisch, es können falsch positive und falsch negative Ergebnisse auftreten.
  - In einigen Fällen können die Ergebnisse anstelle einer fetalen Erkrankung eine Erkrankung der Mutter oder der Plazenta nachweisen.



Gil MM, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; September;50(3):302-314.

ACOG Practice Bulletins—Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e123–e137.

Inhalt

Genetik – Überblick

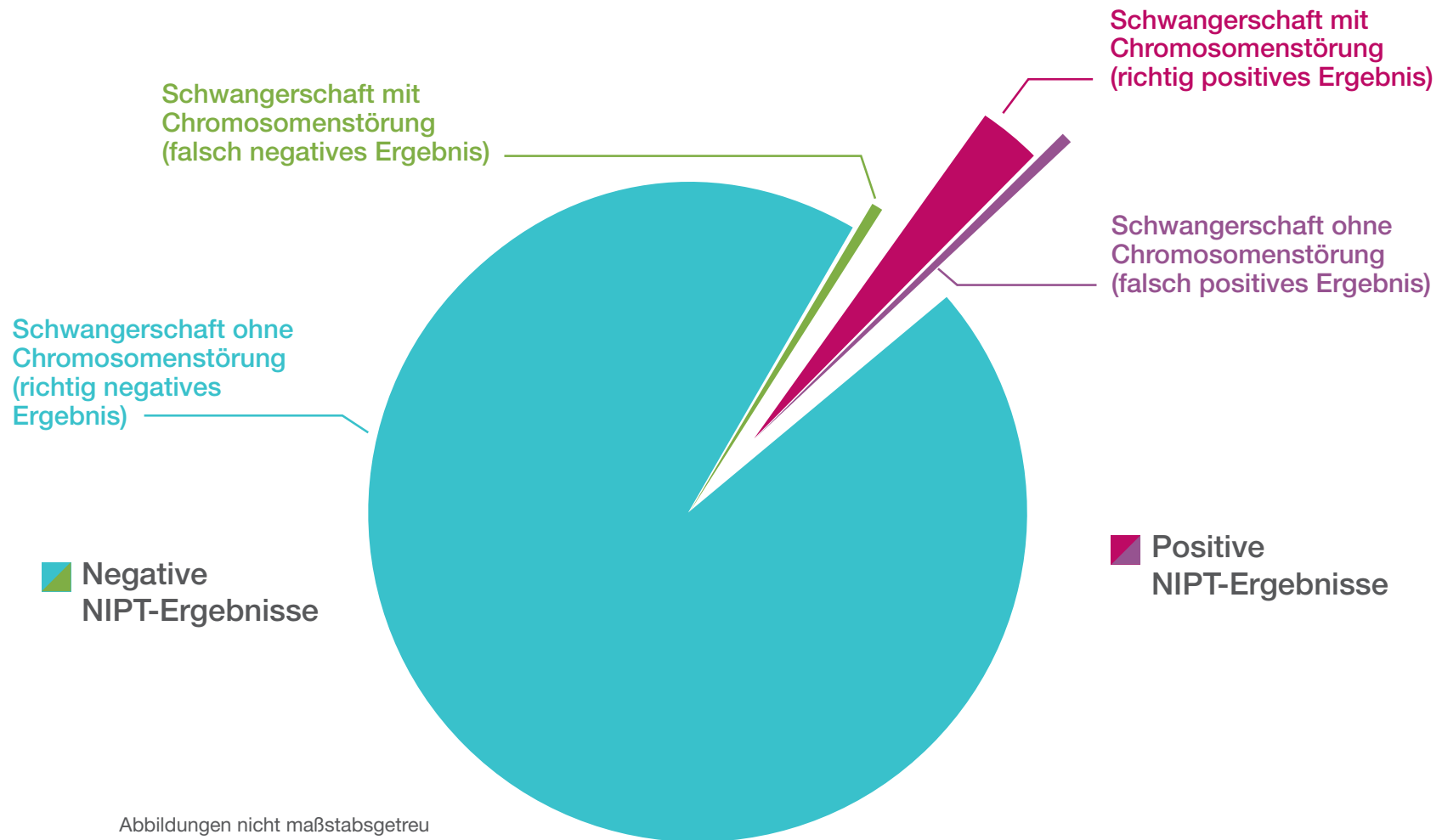
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

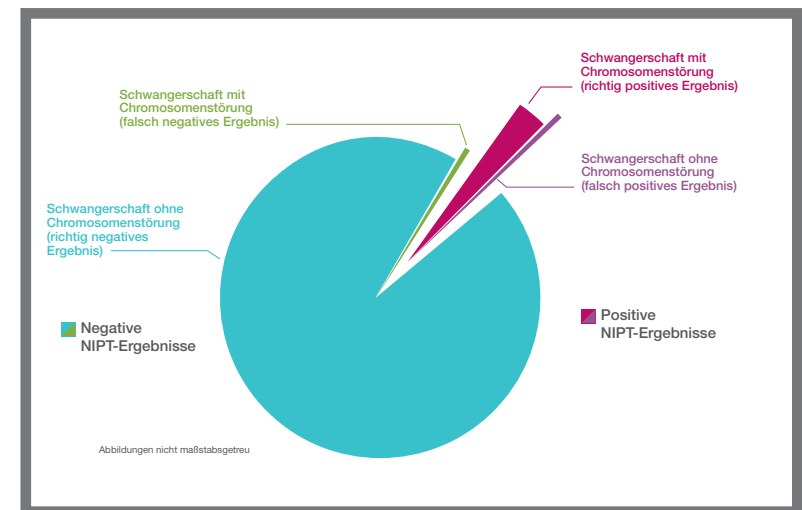
Vererbung einzelner Gene

# NIPT: Einordnung positiver und negativer Ergebnisse

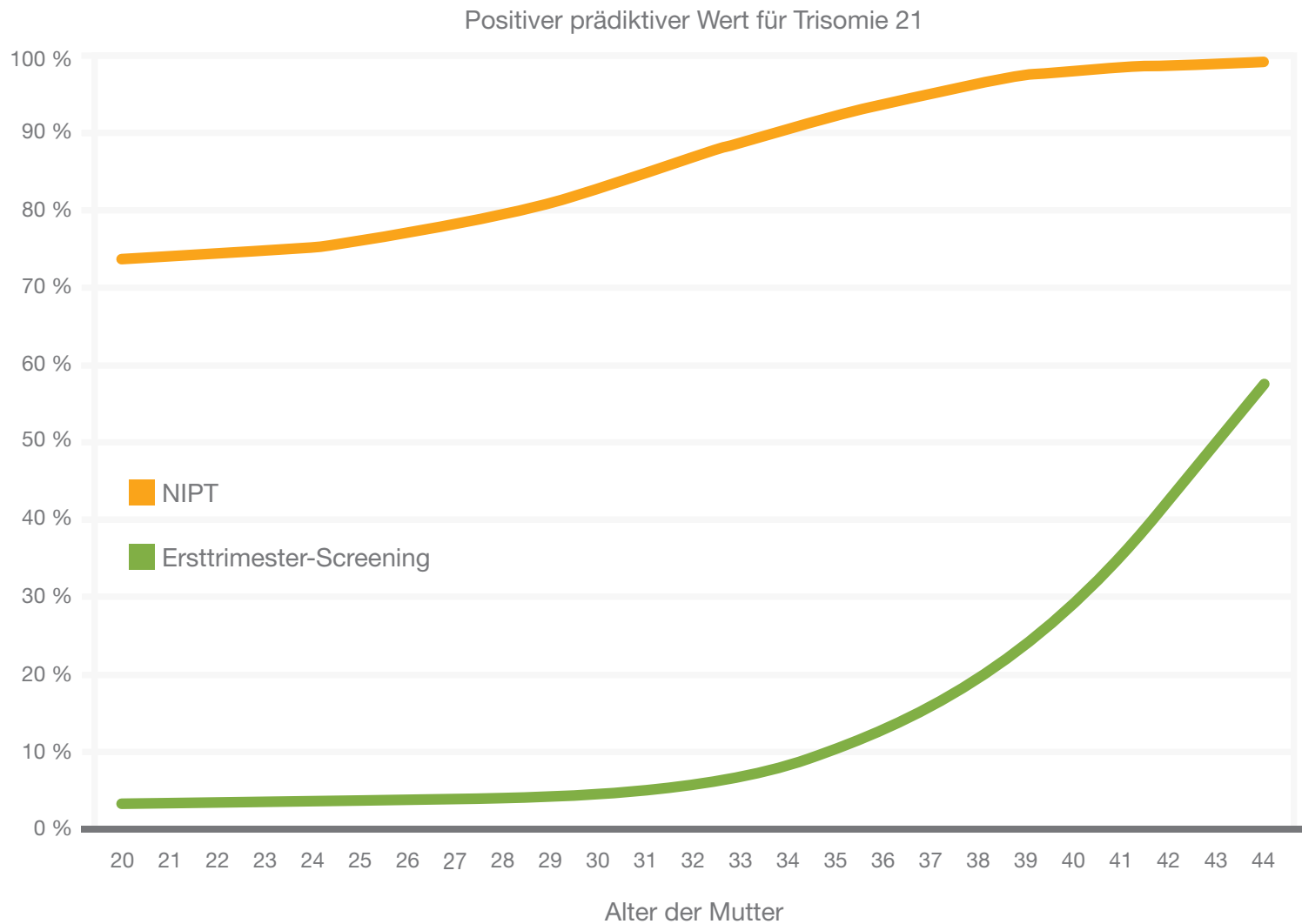


# NIPT: Einordnung positiver und negativer Ergebnisse

- Ergebnisse gelten nur für Erkrankungen, auf die auch getestet wurde.
- Ein negatives Ergebnis bedeutet, dass der Fötus mit geringerer Wahrscheinlichkeit erkrankt ist.
  - In den meisten Fällen liegt diese Erkrankung tatsächlich nicht vor (richtig negatives Ergebnis).
  - In seltenen Fällen liegt die Erkrankung trotzdem vor (falsch negatives Ergebnis).
- Ein positives Ergebnis bedeutet, dass die Erkrankung mit erhöhter Wahrscheinlichkeit vorliegt.
  - In den meisten Fällen liegt die Erkrankung tatsächlich vor (richtig positives Ergebnis).
  - In einigen Fällen liegt die Erkrankung jedoch nicht vor (falsch positives Ergebnis).
- Da es sich bei NIPT um einen Screening-Test handelt, sind die Ergebnisse im Kontext des Gesamtbilds der Schwangerschaft zu bewerten und positive Ergebnisse sollten erst bestätigt werden, bevor irreversible Entscheidungen über den Umgang mit der Schwangerschaft getroffen werden.



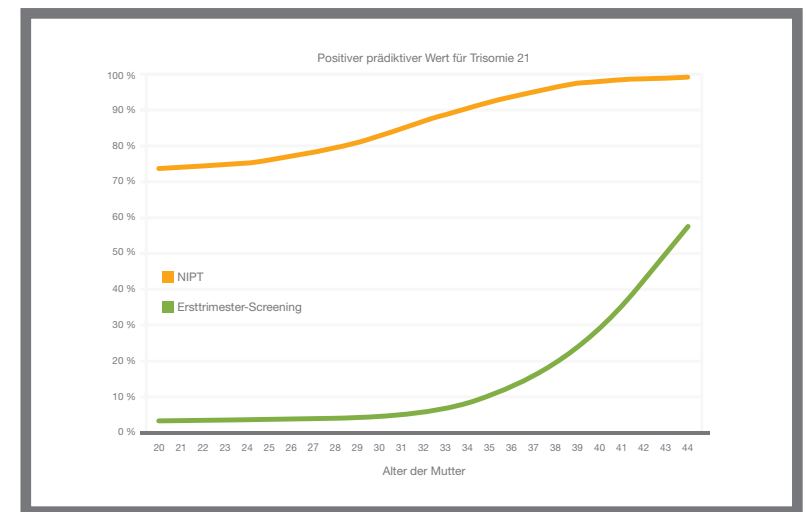
# Bedeutung des positiven prädiktiven Werts (z. B. Trisomie 21) und Vergleiche





# Bedeutung des positiven prädiktiven Werts (z. B. Trisomie 21) und Vergleiche

- Der positive prädiktive Wert (positive predictive value, PPV) bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer Schwangerschaft mit positivem Screening-Ergebnis die Erkrankung tatsächlich vorhanden ist.
- Der PPV wird durch die Prävalenz der Erkrankung und die Aussagekraft des Tests beeinflusst.
  - Eine höhere Prävalenz führt zu einem höheren PPV.
  - Empfindlichere und spezifischere Tests führen zu einem höheren PPV.
- Bei einem höheren PPV sind mehr positive Ergebnisse als richtig positiv und weniger Ergebnisse als falsch positiv einzuordnen.
- Unabhängig vom Alter der Mutter hat ein NIPT für Trisomie 21 einen höheren PPV als ein Serum-Screening für Trisomie 21.



Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10(6):356-67.

Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 11. April 2017;50(3):302-314. doi: 10.1002/uog.17484.

Santorum, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Juni 2017;49(6):714-720. doi: 10.1002/uog.17283.

Inhalt

Genetik – Überblick

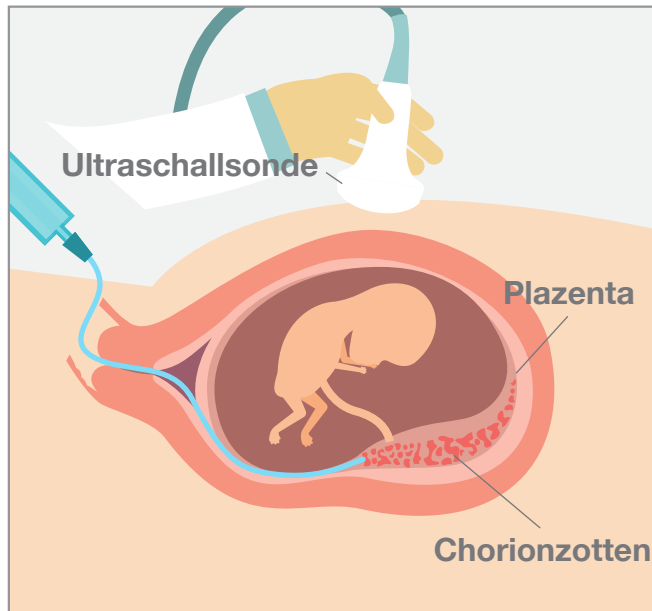
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

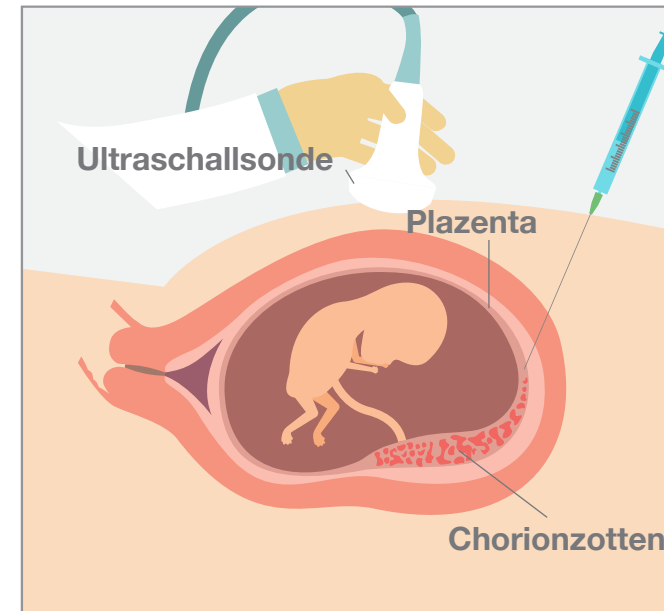
Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Diagnostische Tests Chorionzottenbiopsie (CVS)



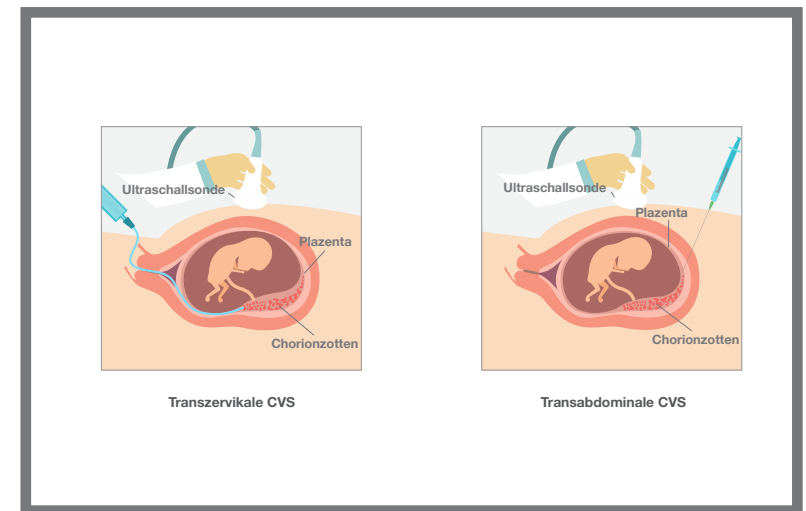
**Transzervikale CVS**



**Transabdominale CVS**

# Diagnostische Tests Chorionzottenbiopsie (CVS)

- Kann mit höchstmöglicher Zuverlässigkeit bestimmen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass eine Chromosomenerkrankung vorliegt.
  - Bei bestimmten Indikationen können zusätzliche genetische Tests durchgeführt werden.
- Umfasst Tests von Zellen, die den Chorionzotten der Plazenta entnommen werden.
  - Wird gewöhnlich zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche durchgeführt.
- Es besteht das Risiko von Komplikationen bis hin zur Fehlgeburt.



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

Inhalt

Genetik – Überblick

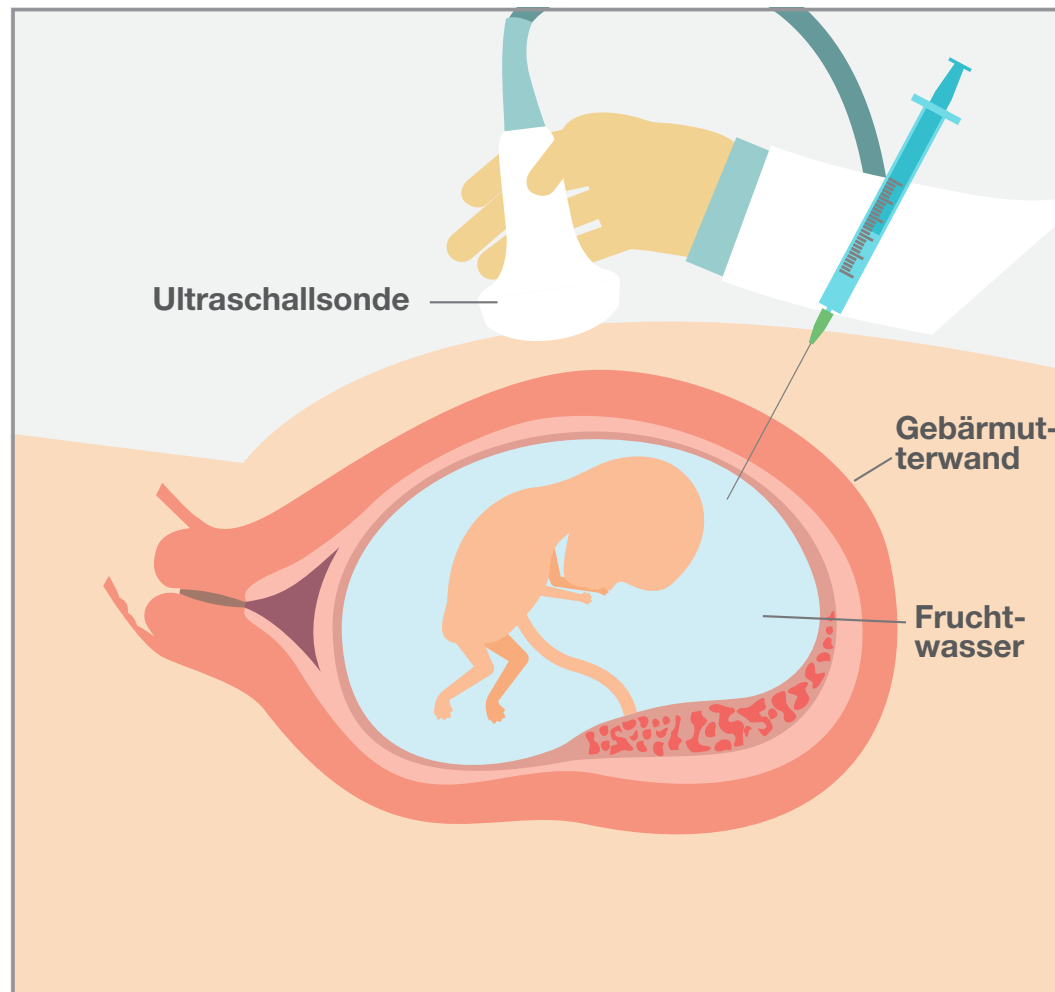
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

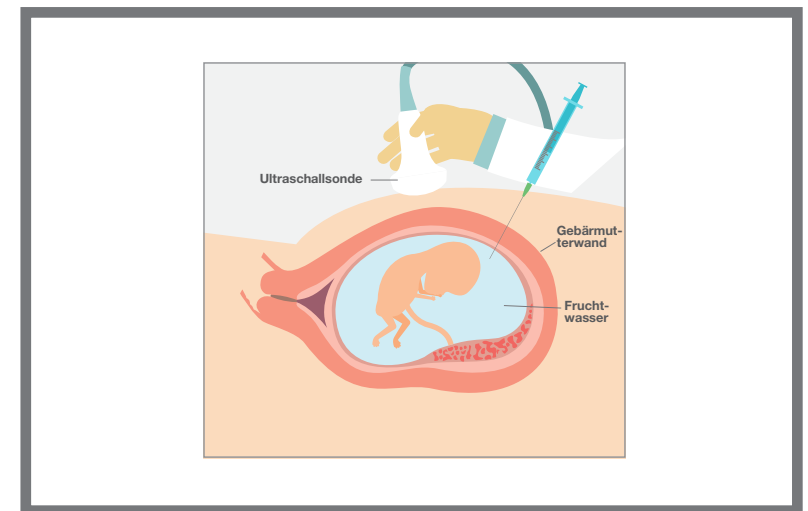
Vererbung einzelner Gene

# Diagnostische Tests Amniozentese



# Diagnostische Tests Amniozentese

- Kann mit höchstmöglicher Zuverlässigkeit bestimmen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass eine Chromosomenerkrankung vorliegt.
  - Bei bestimmten Indikationen können zusätzliche genetische Tests durchgeführt werden.
- Umfasst Tests von fetalen Zellen, die aus der den Fötus umgebenden Flüssigkeit (dem Fruchtwasser) entnommen werden.
  - Wird gewöhnlich zwischen der 15. und 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt.
  - Kann bei bestimmten Indikationen nach der 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.
- Es besteht das Risiko von Komplikationen, unter anderem von Fruchtwasserverlust und einer Fehlgeburt.



ACOG Practice Bulletins—Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstet Gynecol.* 2016;127:e108–e122.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Seltene autosomale Trisomien



Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

# Seltene autosomale Trisomien



Inhalt

Genetik – Überblick

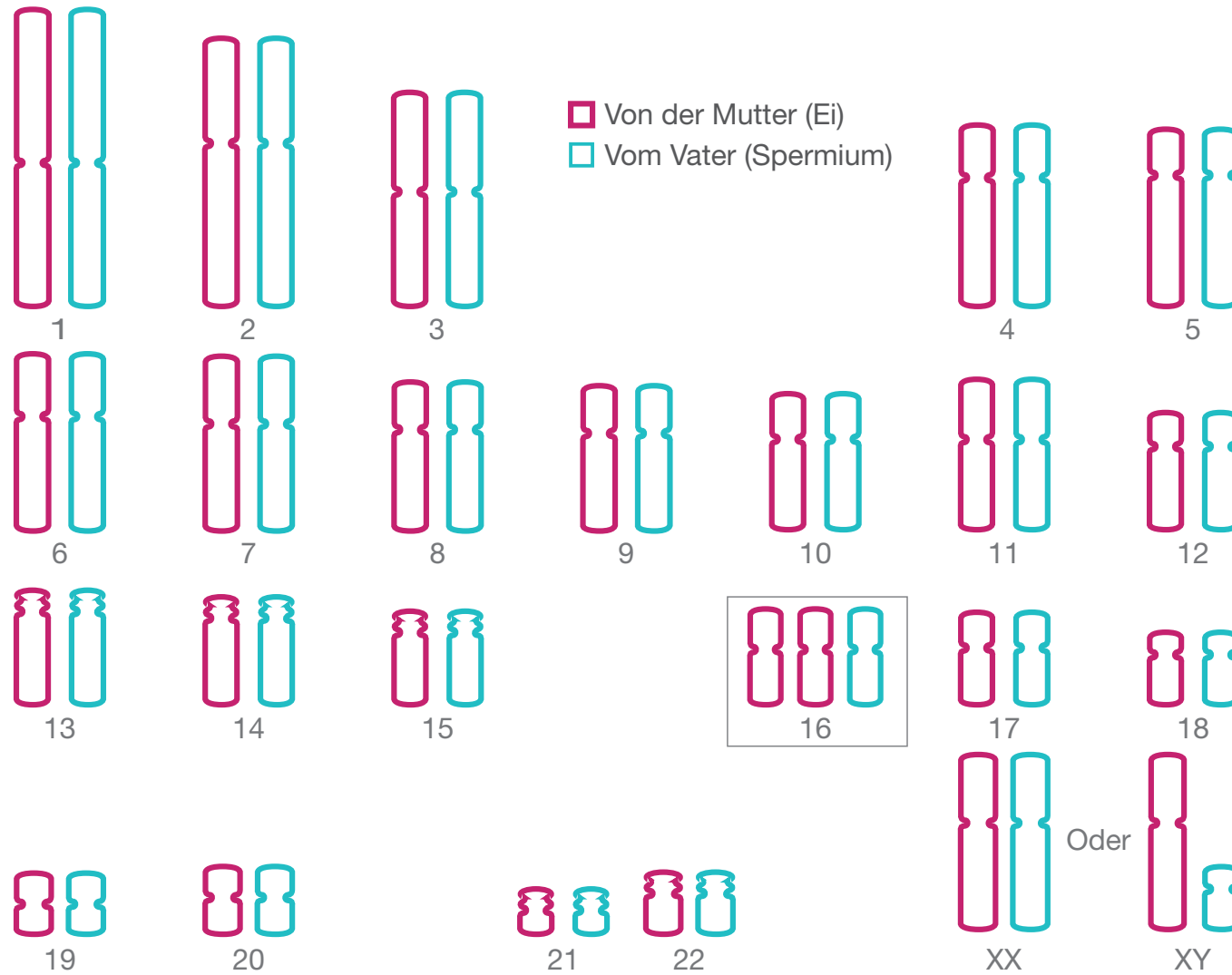
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene

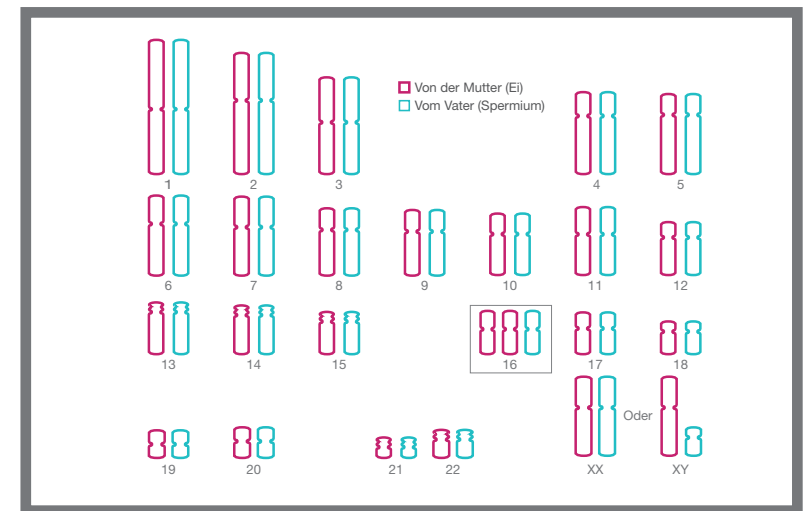
# Seltene autosomale Trisomien (z. B. Trisomie 16)





# Seltene autosomale Trisomien (z. B. Trisomie 16)

- Trisomien anderer Chromosomen als 21, 18, 13, X oder Y werden als seltene autosomale Trisomie bezeichnet.
- Die Prävalenz einer seltenen autosomalen Trisomie beträgt bei der NIPT 0,28–0,78 %.
- Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich und vom betroffenen Chromosom abhängig. Mögliches klinisches Bild:
  - Fehlgeburt
  - Tod des Fötus und Totgeburt
  - Auf die Plazenta beschränktes Mosaik mit daraus resultierender intrauteriner Wachstumsverzögerung und durch uniparentale Disomie verursachte Störungen
  - Geistige Behinderungen, Entwicklungsstörungen und Geburtsfehler
  - In einigen Fällen ist das klinische Erscheinungsbild auch normal.



Jones KL, Jones MC, del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7. Auflage Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Inhalt

Genetik – Überblick

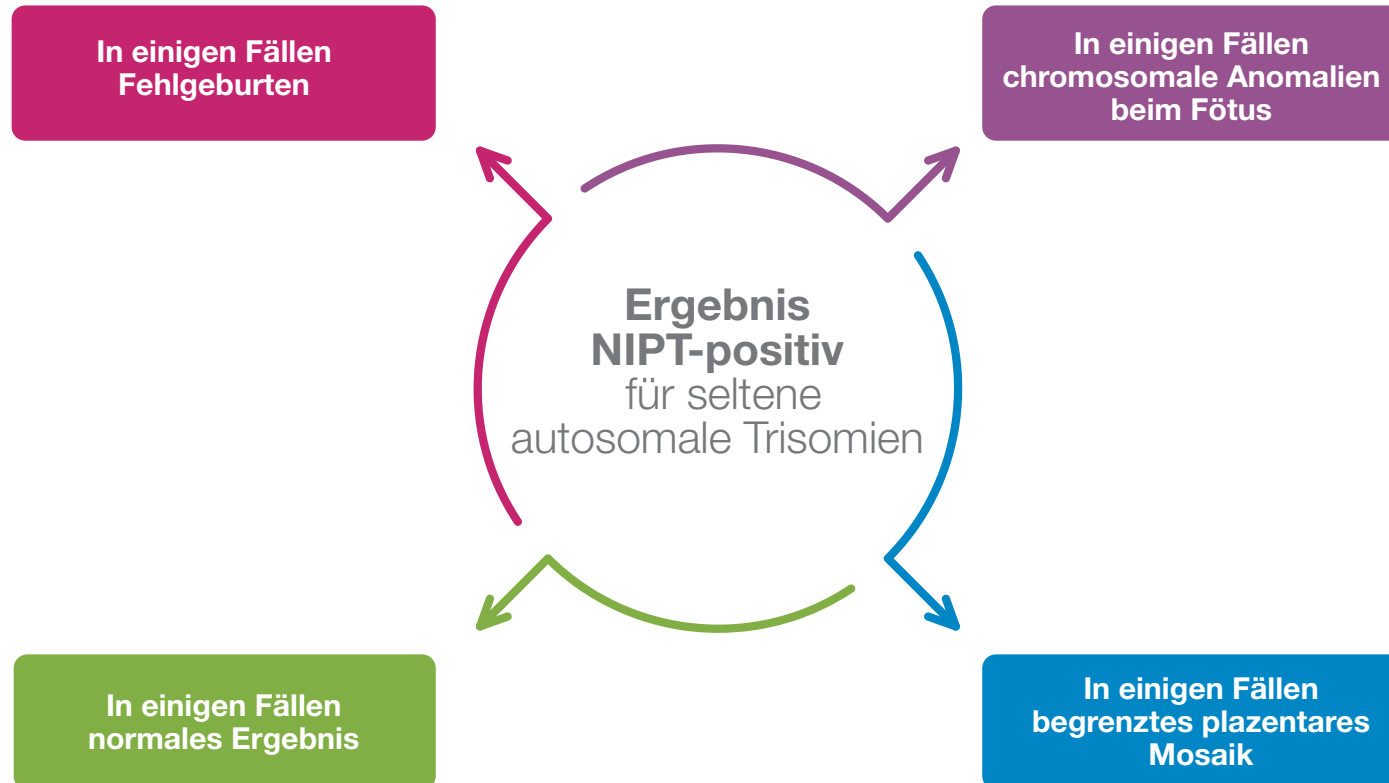
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

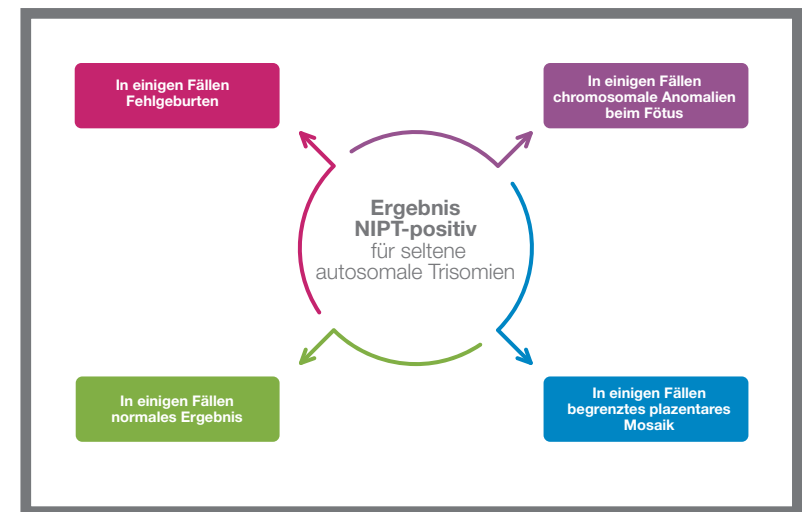
Vererbung einzelner Gene

# Potenzielle klinische Ergebnisse einer durch einen nicht invasiven Pränataltest (NIPT) ermittelten seltenen autosomalen Trisomie



# Potenzielle klinische Ergebnisse einer durch einen nicht invasiven Pränataltest (NIPT) ermittelten seltenen autosomalen Trisomie

- Das klinische Erscheinungsbild nach einem positiven NIPT-Ergebnis ist unterschiedlich und chromosomenabhängig.
  - Einige chromosomale Anomalien können zu einer Fehlgeburt führen.
  - Einige chromosomale Anomalien können zu einer Lebendgeburt mit einem für die festgestellte Chromosomenanomalie typischen Erscheinungsbild führen.
  - Bestimmte chromosomale Anomalien führen zu einem auf die Plazenta beschränkten Mosaik (confined placental mosaicism, CPM).
    - CPM kann mit einem erhöhten Risiko für eine veränderte Plazentafunktion einhergehen, die eine intrauterine Wachstumsverzögerung, das Absterben des Fötus und das Risiko einer uniparentalen Disomie zur Folge haben kann.
  - In manchen Fällen gibt es keine offensichtlichen klinischen Befunde.
  - Auch falsch positive Ergebnisse sind möglich.
- NIPT ist ein Screening-Test. Die Ergebnisse sollten erst durch diagnostische Tests (z. B. Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) bestätigt werden, bevor Entscheidungen über den Fortgang der Schwangerschaft getroffen werden.



Mardy A, Wapner RJ. Confined placental mosaicism and its impact on confirmation of NIPT results. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016;172(2):118-22.

Kalousek DK, Barrett I. Confined placental mosaicism and stillbirth. Pediatr Pathol Januar-Februar 1994;14(1):151-9.  
Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine development. Pediatr Pathol. 1990;10(1-2):69-77.

Inhalt

Genetik – Überblick

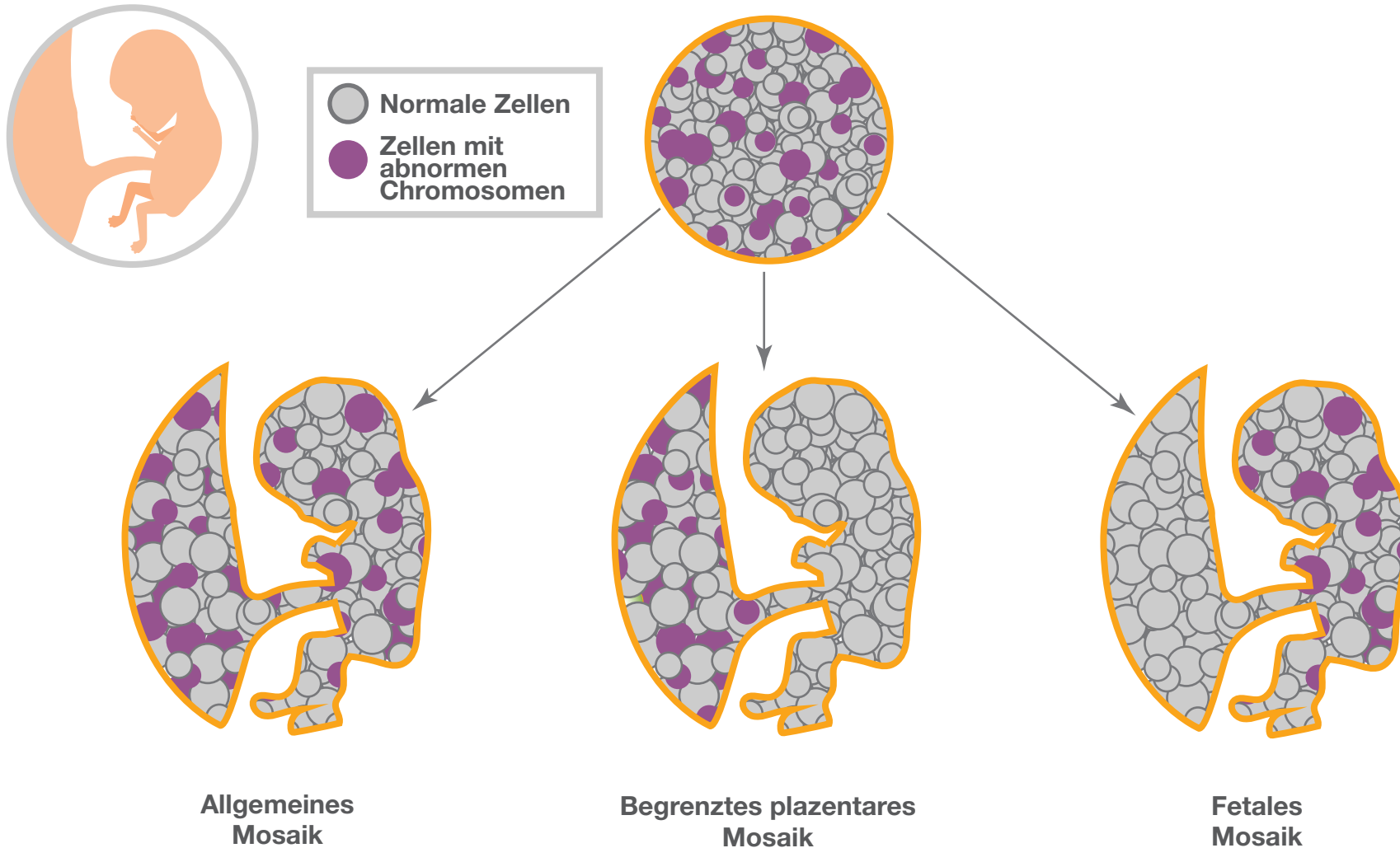
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

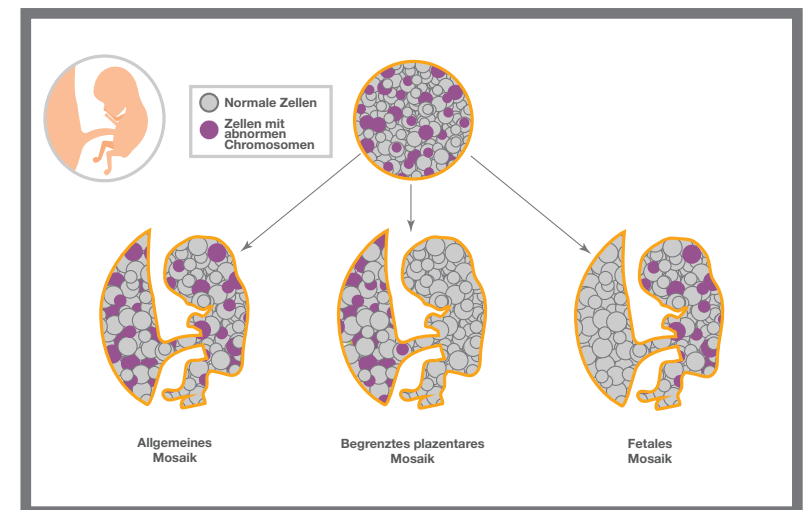
Vererbung einzelner Gene

# Arten chromosomaler Mosaik



# Arten chromosomaler Mosaik

- **Allgemeines Mosaik:** mindestens zwei chromosomal unterschiedliche Zelllinien in der Plazenta und im Fötus.
  - Kann zu einem falsch negativen NIPT-Ergebnis führen
- **Auf die Plazenta beschränktes Mosaik:** mindestens zwei chromosomal unterschiedliche Zelllinien in der Plazenta, jedoch nicht im Fötus.
  - Kann zu einem falsch positiven NIPT-Ergebnis führen
- **Fetales Mosaik:** mindestens zwei chromosomal unterschiedliche Zelllinien im Fötus, jedoch nicht in der Plazenta.
  - Kann zu einem falsch negativen NIPT-Ergebnis führen



Grati FR. *J Clin Med.* 2014;3(3):809-837.  
Van Opstal D, et al. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146794.  
Kalousek DK. *Pediatr Pathol.* 1990;10(1-2):69-77.

Inhalt

Genetik – Überblick

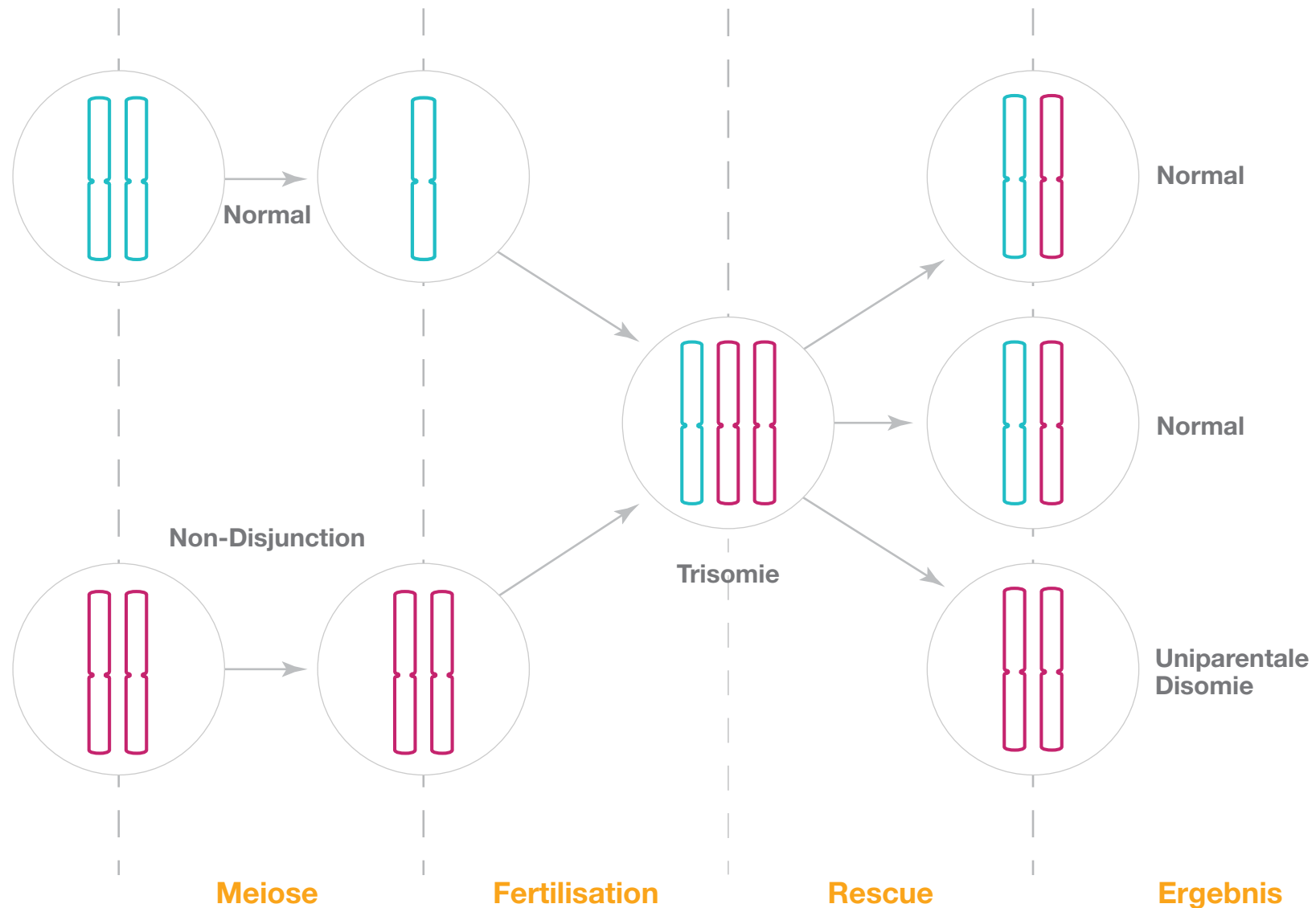
Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

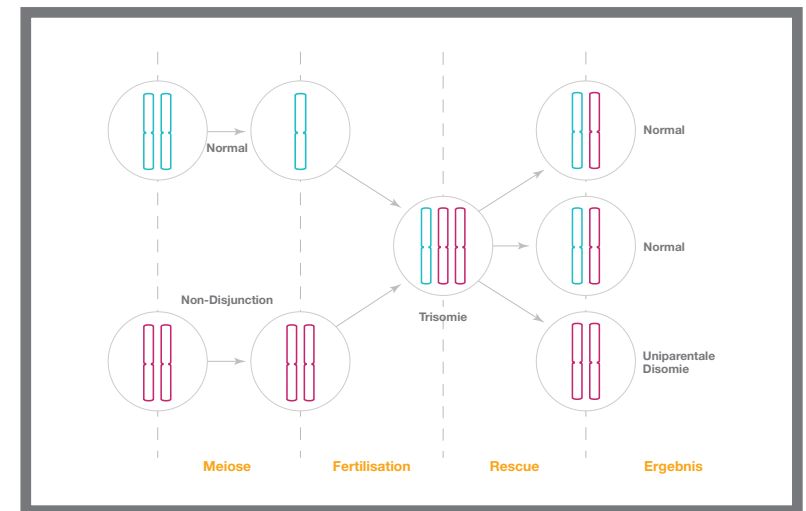
# Uniparentale Disomie (UPD) aufgrund von Trisomy Rescue



# Uniparentale Disomie (UPD) aufgrund von Trisomy Rescue

- Wenn zwei Kopien eines bestimmten Chromosoms von einem Elternteil (anstatt je eine von beiden Eltern) vorhanden sind, spricht man von UPD.
  - Im Fall eines auf die Plazenta beschränkten Mosaiks tritt UPD überwiegend aufgrund von Trisomy Rescue auf.
  - Das ACMG empfiehlt UPD-Tests für imprintete Chromosomen (6, 7, 11, 14, 15, 20), die klinische Praxis kann abweichen.
  - Für die Diagnose einer UPD sind zusätzliche spezialisierte Tests erforderlich.
  - Das klinische Erscheinungsbild ist unterschiedlich. Die UPD bestimmter imprinteter Chromosomen kann zu geistiger Behinderung und anderen genetischen Erkrankungen führen.
- Ein positives cfDNA-Screening für bestimmte autosomale Trisomien geht mit einem erhöhten Risiko für ein auf die Plazenta beschränktes Mosaik und einem daraus resultierenden erhöhten Risiko für eine uniparentale Disomie (UPD) einher.

1. Kotzot D, Utermann G. Uniparental disomy (UPD) other than 15: phenotypes and bibliography updated. Am J Med Genet A 2005; 136: 287 – 305.  
2. Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD et al. American College of Medical Genetics statement of diagnostic testing for uniparental disomy. Genet Med 2001; 3: 206 – 211.



# Vererbung einzelner Gene



Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

Vererbung einzelner Gene



# Vererbung einzelner Gene



Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und  
diagnostische Optionen

Seltene autosomale  
Trisomien

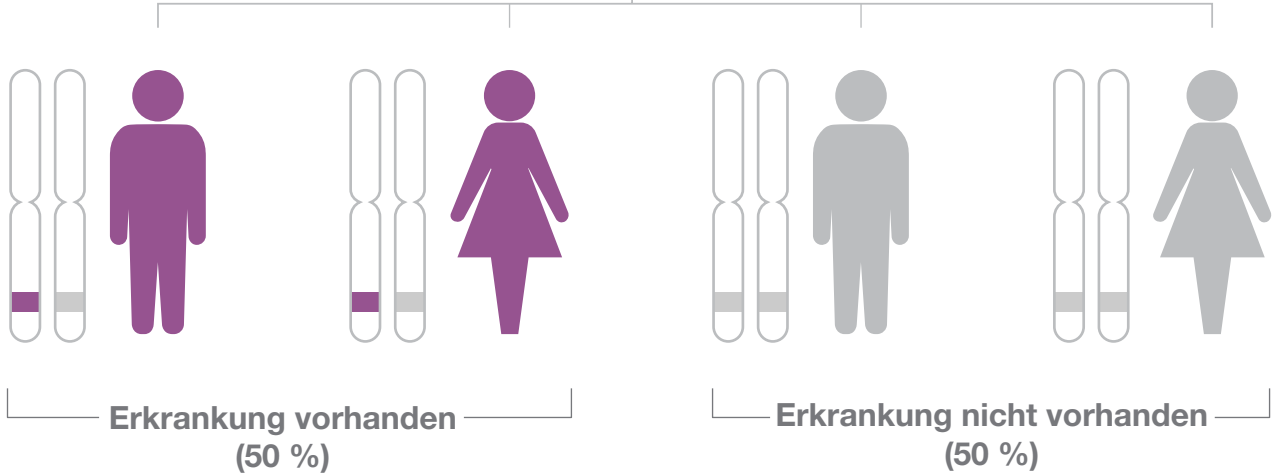
Vererbung einzelner Gene

# Autosomal-dominante Vererbung

Eltern

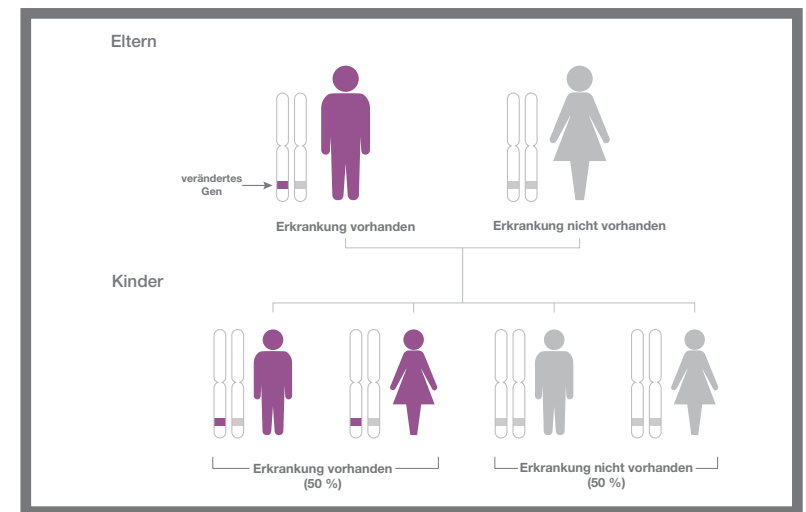


Kinder



# Autosomal-dominante Vererbung

- Bei autosomal-dominanter Vererbung ist nur eine Kopie eines veränderten Allels für das Auftreten einer Erkrankung erforderlich.
- Bei einem betroffenen Elternteil bestehen bei jeder Schwangerschaft die folgenden reproduktiven Risiken:
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ist das Kind von der Erkrankung betroffen.
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ist das Kind von der Erkrankung nicht betroffen.
  - Für Männer und Frauen besteht dasselbe Risiko.



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Inheriting Genetic Conditions. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance.pdf>. Veröffentlicht am 6. Juni 2016. Aufgerufen am 7. Juni 2016.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

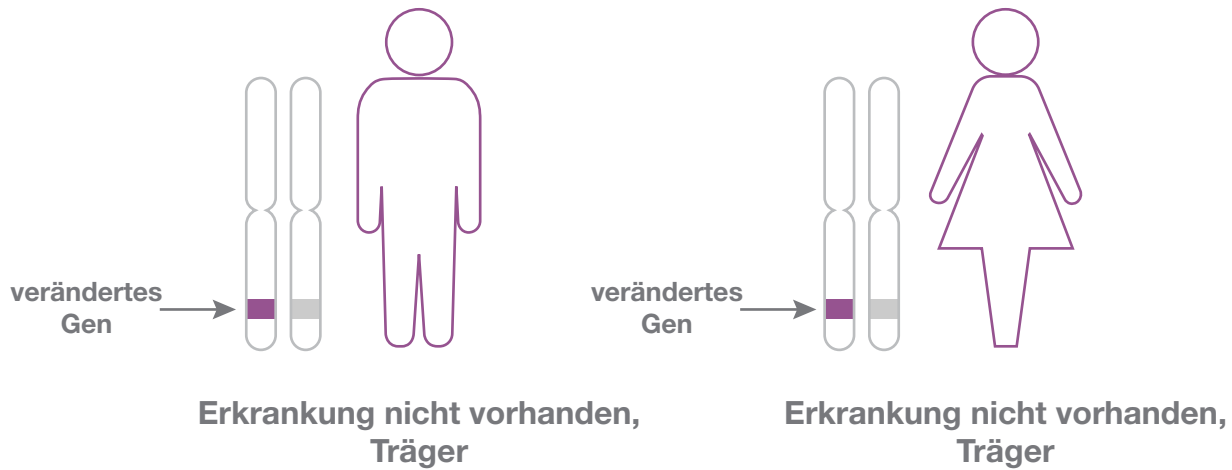
Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

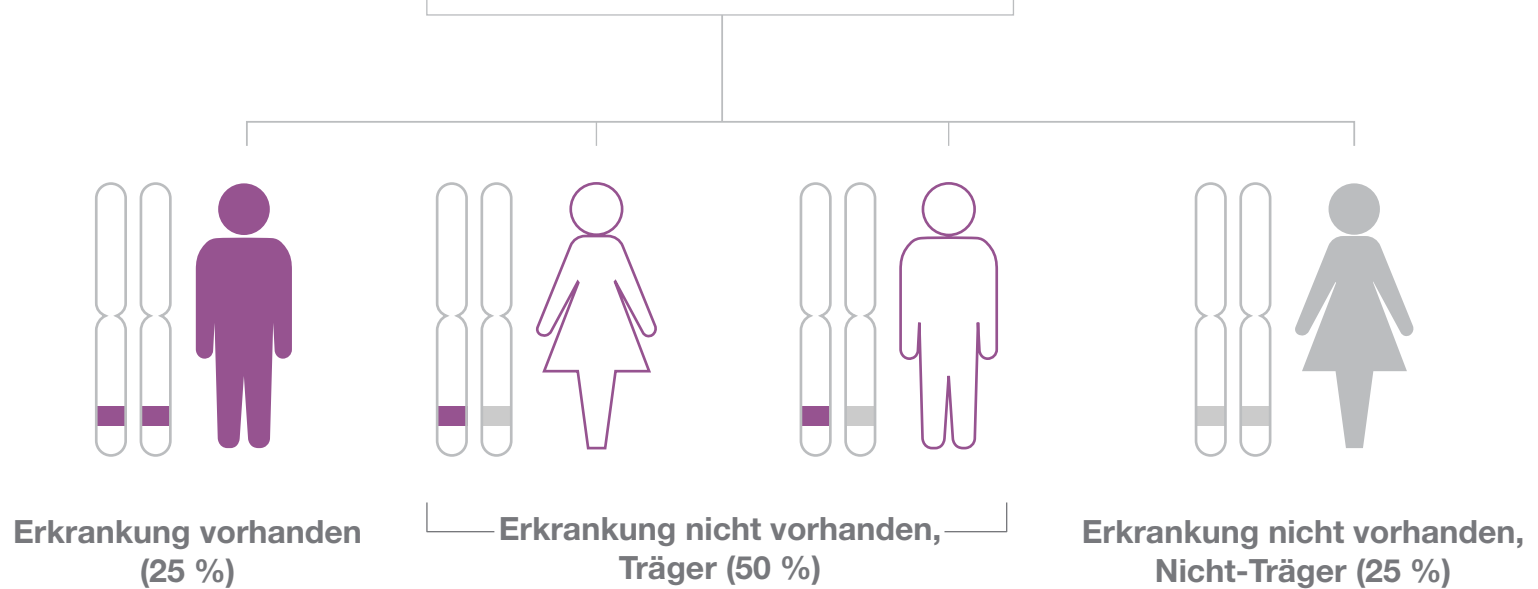
Vererbung einzelner Gene

# Autosomal-rezessive Vererbung

Eltern



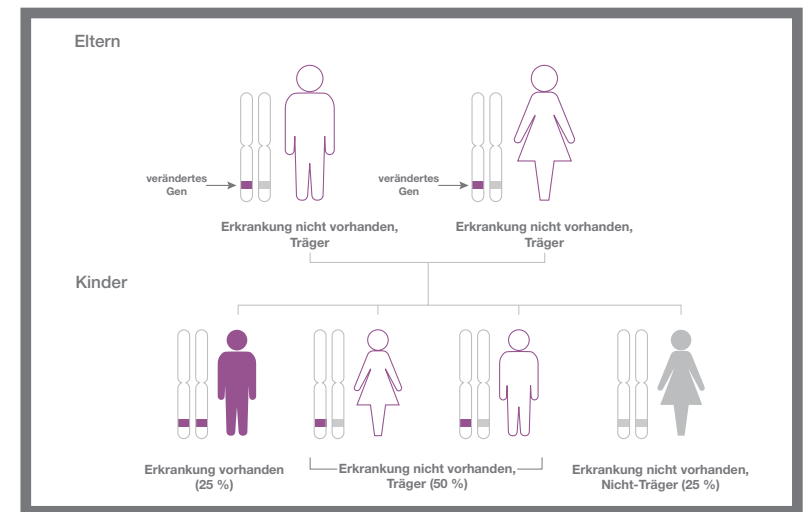
Kinder



68

# Autosomal-rezessive Vererbung

- Bei autosomal-rezessiver Vererbung sind zwei Kopien eines veränderten Allels für das Auftreten einer Erkrankung erforderlich.
- Personen mit nur einer Kopie des veränderten Allels werden als Träger bezeichnet und sind in der Regel nicht betroffen.
- Wenn beide Elternteile Träger derselben Erkrankung sind, bestehen bei jeder Schwangerschaft die folgenden reproduktiven Risiken:
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % ist das Kind von der Erkrankung betroffen.
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ist das Kind nicht von der Erkrankung betroffen, ist jedoch Träger.
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % ist das Kind weder von der Erkrankung betroffen noch Träger.
- Für Männer und Frauen besteht dasselbe Risiko.



US National Library of Medicine. Help Me Understand Genetics: Inheriting Genetic Conditions. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance.pdf>. Veröffentlicht am 6. Juni 2016. Aufgerufen am 7. Juni 2016.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

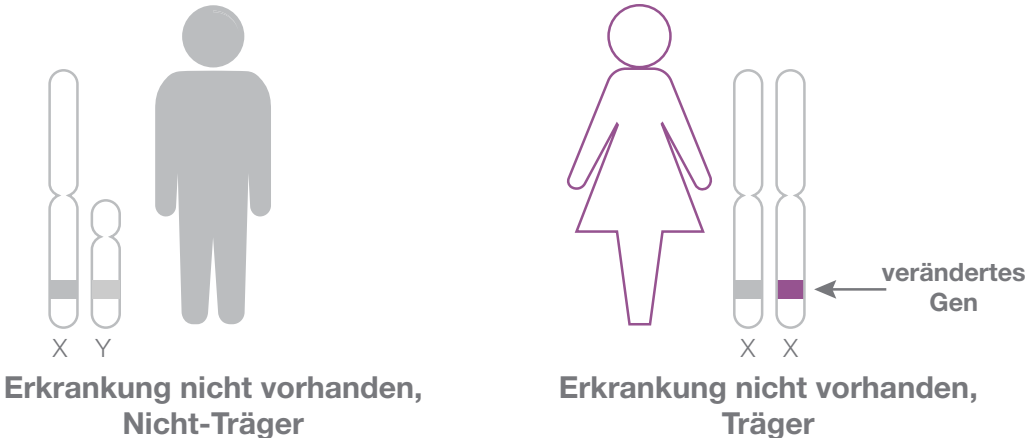
Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

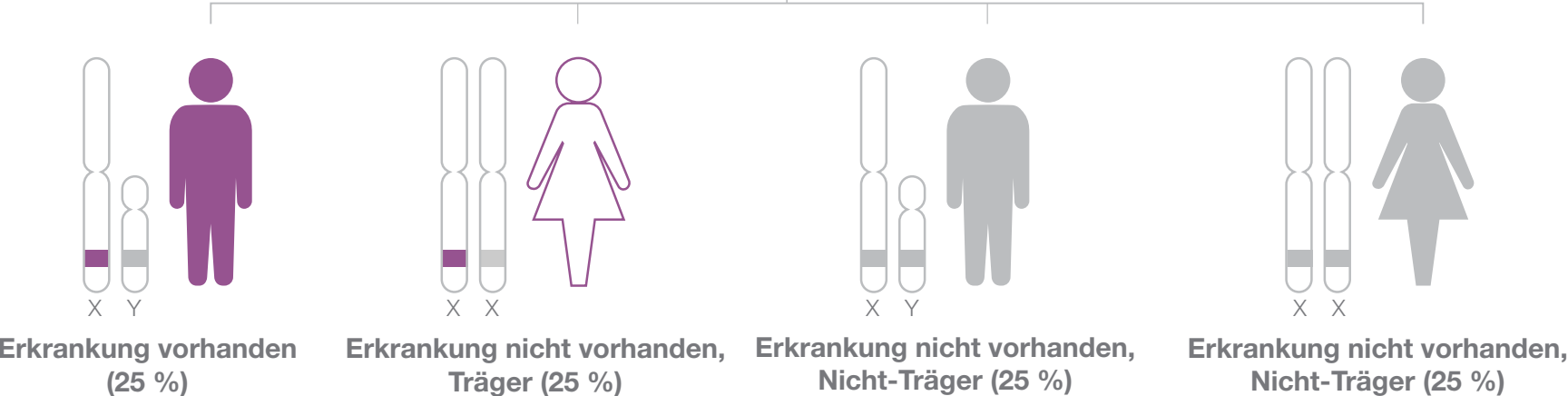
Vererbung einzelner Gene

# X-chromosomal-rezessive Vererbung

## Eltern

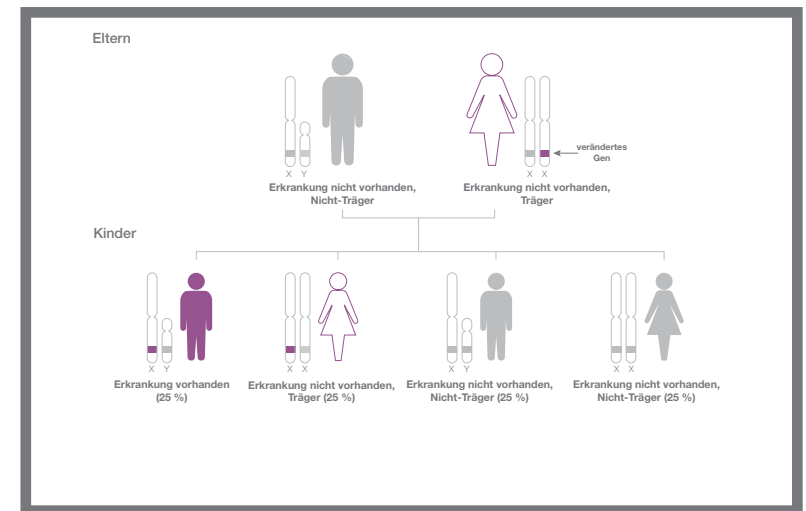


## Kinder



# X-chromosomal-rezessive Vererbung

- Bei der X-chromosomal-rezessiven Vererbung ist ein auf dem X-Chromosom liegendes verändertes Allel betroffen.
- Männer, auf deren X-Chromosom ein verändertes Allel vorhanden ist, sind von der Erkrankung betroffen.
- Frauen, bei denen auf einem ihrer beiden X-Chromosomen eine solche Genvariante vorliegt, sind Träger der Erkrankung.
  - Trägerinnen sind in der Regel nicht betroffen. In einigen Fällen können sie jedoch selbst einige Merkmale der Erkrankung aufweisen.
- Bei Trägerinnen bestehen bei jeder Schwangerschaft die folgenden reproduktiven Risiken:
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 %: Geburt eines betroffenen Jungen.
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 %: Geburt eines nicht betroffenen Mädchens, das Trägerin ist.
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 %: Geburt eines nicht betroffenen Jungen.
  - Mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 %: Geburt eines nicht betroffenen Mädchens, das nicht Trägerin ist.



US National Library of Medicine. Your guide to understanding genetic conditions: What are the different ways in which a genetic condition can be inherited? <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>. Veröffentlicht am 31. Mai 2016. Aufgerufen am 3. Juni 2016.

Inhalt

Genetik – Überblick

Chromosomenstörungen

Pränatales Screening und diagnostische Optionen

Seltene autosomale Trisomien

Vererbung einzelner Gene

Dieser Beratungsleitfaden mit grundlegenden Informationen zur genetischen Beratung richtet sich an Dienstleister im Gesundheitswesen und dient nur zur allgemeinen Information. Der Leitfaden soll bei der Beratung oder bei medizinischen Dienstleistungen nicht das professionelle Urteil von Gesundheitsdienstleistern ersetzen.

© 2018 Illumina, Inc. Alle Rechte vorbehalten. PUB 1576-2016-031-B DEU QB 6258