

Eine Schwangerschaft ist eine aufregende Zeit, die aber auch mit der Sorge um die Gesundheit des werdenden Kindes einhergehen kann.

A warm, brightly lit indoor scene. A pregnant woman with long blonde hair, wearing a white tank top and a yellow cardigan, is sitting on the floor. A man with short brown hair, wearing a dark grey shirt, is leaning over her from behind, smiling and touching her belly. A young girl with blonde pigtails, wearing a red and white plaid shirt, is sitting on the floor facing the woman, also touching her belly. The background is a soft-focus living room with a white sofa and a lamp.

NIPT – nicht-invasiver Pränataltest: Trisomie & Monogen

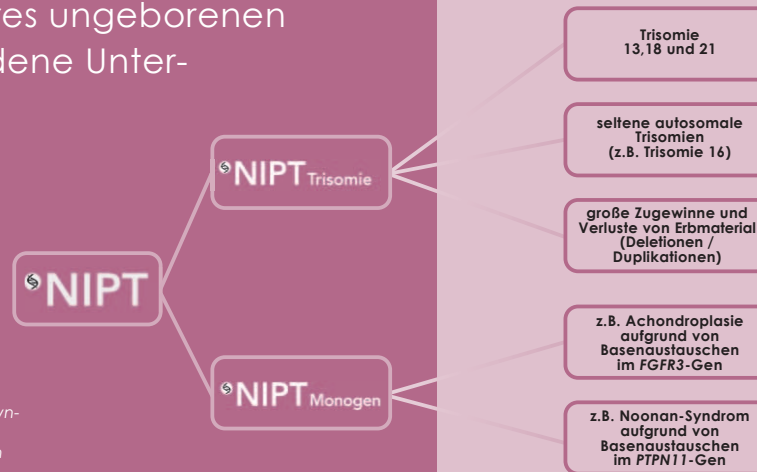
 **NIPT**

Nicht-invasiver Pränataltest

Um Näheres über die Gesundheit Ihres ungeborenen Kindes zu erfahren, stehen verschiedene Untersuchungsverfahren zur Verfügung.

Ihr Gynäkologe ist dafür der beste Ansprechpartner und wird Sie zum Beispiel zum Thema Ersttrimesterscreening und Ultraschalluntersuchungen sowie ggf. invasiven Diagnostikmöglichkeiten ausführlich beraten. Neben diesen Untersuchungen gibt es seit einiger Zeit auch **Nicht-invasive Pränataltests (NIPT)**.

Abbildung 1:
Die Testtypen im Rahmen eines NIPT. Beim NIPT Trisomie wird z. B. auf das Down-Syndrom, verursacht durch drei statt zwei Chromosomen 21 (Trisomie 21), getestet. Beim NIPT Monogen wird hingegen die Basenabfolge von speziellen Genen untersucht, um Basenaustausche zu detektieren, die eine Krankheit hervorrufen können.



Wie funktioniert der Test?

Im Blut einer schwangeren Frau lassen sich mit modernen und hochsensitiven Methoden geringe Mengen kleiner DNA-Bruchstücke des ungeborenen Kindes nachweisen (zellfreie fetale DNA, cfDNA). Diese kleinen DNA-Bruchstücke stammen aus dem Mutterkuchen (Plazenta), von dem sie laufend in den Blutkreislauf der Mutter abgegeben werden.

Die verschiedenen NIPT Nicht-invasive Pränataltests können unterschiedliche genetische Veränderungen erfassen:

Beim **NIPT Trisomie** kann sich durch eine Mengenbestimmung der mütterlichen und der plazentaren DNA ein Hinweis auf überzählige oder fehlende Chromosomen (Aneuploidien) des ungeborenen Kindes ergeben. Das Ergebnis kann z. B. ein Hinweis auf eine Trisomie 21 des Kindes sein.

Beim **NIPT Monogen** werden Unterschiede der Abfolge der Bausteine einzelner Gene, die eine Krankheit hervorrufen können, mittels Next Generation Sequencing (NGS) untersucht. Das Ergebnis kann ein Hinweis auf eine Monogene (Einzelgen-) Erkrankung des Kindes sein.



Wann ist welcher Test sinnvoll?

Die Durchführung eines **NIPT Trisomie** oder eines **NIPT Monogen** ist im Rahmen Ihrer individuellen Situation zu betrachten. Ihr Gynäkologe kann Sie hierzu beraten. Bei der Entscheidung bzgl. der Durchführung eines NIPT Trisomie kann in Betracht gezogen werden, dass mit zunehmendem Alter der Mutter das Risiko für die Geburt eines Kindes mit einer Trisomie aufgrund von Fehlverteilungen der Chromosomen während der Zellteilung steigt. Die mit dem NIPT Monogen erfassten Erkrankungen sind nicht zwingend mit auffälligen pränatalen Ultraschallbefunden assoziiert und somit in der klinischen Diagnostik einer Schwangerschaft nicht zuverlässig oder erst später im Schwangerschaftsverlauf zu erfassen.

Ab wann kann ich den NIPT durchführen lassen?

NIPT Trisomie und **NIPT Monogen** können ab der 10. Schwangerschaftswoche (9+0 p.m.) durchgeführt werden.

Erfahre ich das Geschlecht des Kindes?

Bei **NIPT Trisomie** ist bei den Optionen 2, 3a und 3b, sollte es von Ihnen gewünscht sein, die Bestimmung des Geschlechts möglich. Allerdings darf das Geschlecht gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) erst ab der Schwangerschaftswoche 12+0 p.c. (nach Konzeptions-termin) bzw. 14+0 p.m. (nach Beginn der letzten Regelblutung) mitgeteilt werden. Ihr Arzt wird Ihnen also vor diesem Zeitpunkt nur das medizinische Ergebnis entsprechend der Testanforderung zu den untersuchten Chromosomen mitteilen.

Bei einer Durchführung von **NIPT Monogen** kann das Geschlecht des Kindes nicht bestimmt werden.

Schwanger nach einer Kinderwunschbehandlung? (IVF, ICSI oder Eizellspende)

Auch nach Kinderwunschbehandlung oder Eizellspende können die verschiedenen nicht-invasiven Pränataltests uneingeschränkt eingesetzt werden.

NIPT Trisomie

NIPT Trisomie beschränkt sich auf die Bestimmung von chromosomalen Fehlverteilungen (sog. Aneuploidien wie z.B. Trisomie 21) sowie Zugewinnen und Verlusten von Anteilen einzelner Chromosomenabschnitte (sog. CNVs, copy number variations) ab einer Größe von 7 Megabasen. Eine Auswahl aus folgenden Testoptionen ist möglich:

- ▷ **Option 1:** Trisomie 21, 18, 13
- ▷ **Option 2:** Trisomie 21, 18, 13 inkl. Geschlechtsbestimmung
- ▷ **Option 3a:** Zugewinne und Verluste von Anteilen einzelner Chromosomenabschnitte und Fehlverteilungen der Chromosomen 1-22 (ausgenommen Geschlechtschromosomen)
- ▷ **Option 3b:** Zugewinne und Verluste von Anteilen einzelner Chromosomenabschnitte und Fehlverteilungen der Chromosomen 1-22 sowie Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen X und Y

NIPT Monogen

Der **NIPT Monogen** untersucht Varianten in 30 speziellen Genen (s. Abbildung 2), die häufig neu aufgetretene genetische Veränderungen aufweisen und mit schwerwiegenden Erkrankungen einhergehen. Diese Erkrankungen lassen sich in die Gruppe der Skelettdysplasien, der Noonan-Spektrum- und syndromalen Erkrankungen zuordnen.

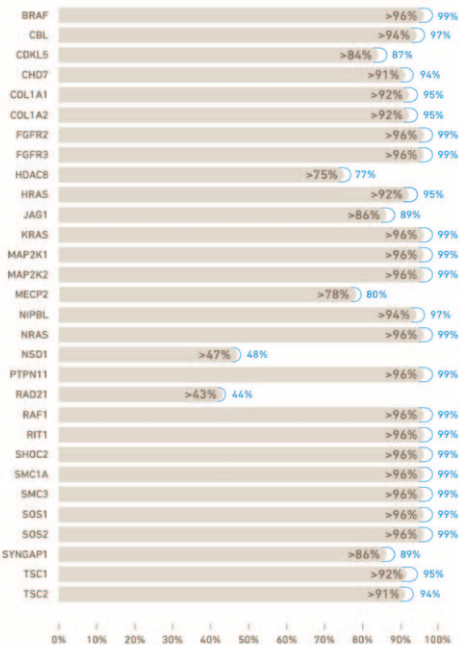


Abbildung 2:
Die untersuchten Gene des **NIPT Monogen** (linke Spalte). Zur Erklärung: Im TSC2-Gen (unterste Zeile) werden 94 % aller derzeit bekannten pathogenen Varianten durch Basenaustausche oder kleine Insertionen bzw. Deletionen verursacht. Die restlichen 6 % der Varianten können z. B. durch größere Deletionen oder Duplikationen bedingt sein, welche der NIPT Monogen nicht erfassen kann. Die Abdeckung und Sequenziertiefe ist eine analytische Variable, welche die Detektierbarkeit von Varianten zusätzlich einschränken kann. So werden im TSC2-Gen von den 94 % der detektierbaren Varianten mehr als 91 % in der Regel erfasst. Der Unterschied von weniger als 3 % ist auf eine zufällig auftretende, reduzierte Sequenzier-tiefe bzw. Abdeckung zurückzuführen, die potenziell ein falsch-negatives Ergebnis hervorrufen kann.

Detektions-rate = **sequenzierungs-basierte Detektionsrate** × **Analytische Sensitivität** × **NGS-Abdeckung**

sequenzierungs-basierte Detektionsrate [% durch kleine Sequenzveränderungen bedingte pathogene Varianten]
*basierend auf aktueller Literatur

Analytische Sensitivität (>99 %)

NGS-Abdeckung (>97 %)

Zwei Beispiele für Erkrankungen, welche mit dem NIPT Monogen untersucht werden:

Achondroplasie (Häufigkeit: 1:26.000 - 28.000 Lebendgeburten)

Die Achondroplasie ist eine genetisch bedingte Skelettdysplasie (Kleinwuchs) mit einer Störung der Knorpel- und Knochenbildung. Die Achondroplasie wird autosomal-dominant vererbt, ist jedoch in etwa 80 % der Fälle das Resultat einer bestimmten spontan bzw. neu aufgetretenen Variante.

Noonan-Syndrom (Häufigkeit: 1:1.000 - 2.500 Lebendgeburten)

Das Noonan-Syndrom ist eine seltene, hochvariable, multisystemische Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch Kleinwuchs, typische faciale Dysmorphien, angeborene Herzfehler, Kardiomyopathie und ein erhöhtes Risiko, im Kindesalter Tumore zu entwickeln.

Wie sicher ist das Testergebnis eines NIPT?

Beide nicht-invasiven Pränataltests zeigten in Validierungsstudien insgesamt eine Sensitivität und Spezifität von über 99 Prozent. Für NIPT Trisomie bezieht sich dies auf Trisomie 21, 18 und 13. Bei NIPT Monogen ist zu beachten, dass für jedes untersuchte Gen unterschiedliche Sensitivitäten vorliegen (siehe Abbildung 2). Grundsätzlich gilt: jeder NIPT ist ein Screening-Test. Bei allen sind sehr selten sowohl falsch-negative als auch falsch-positive Ergebnisse nicht auszuschließen. Jeder auffällige Befund eines NIPT Trisomie und NIPT Monogen muss durch eine invasive Diagnostik bestätigt werden.

Was bedeutet ein unauffälliges Testergebnis für mich?

Ein unauffälliges Testergebnis gibt Ihnen die Gewissheit, dass ein Vorliegen der Veränderungen, auf die getestet wurde, sehr unwahrscheinlich ist. Es bedeutet nicht, dass Sie auf andere Vorsorgeuntersuchungen, insbesondere eine ausführliche Ultraschalldiagnostik verzichten sollten.

Was passiert mit meinen (genetischen) Daten?

Der **NIPT Trisomie** wird am MGZ – Medizinisch Genetischen Zentrum München vollständig unter Aufsicht und in Verantwortung von Fachärzten für Humangenetik durchgeführt.

Die Durchführung des **NIPT Monogen** erfolgt in Zusammenarbeit mit Baylor Genetics mit Sitz in Houston, Texas, USA. Die Probe wird pseudonymisiert mit den relevanten Gesundheitsdaten an Baylor Genetics gesendet. Die medizinische Validierung des Testergebnisses erfolgt durch Ärzte des MGZ – Medizinisch Genetischen Zentrums München.

Übernimmt die Krankenkasse die Kosten?

Der **NIPT Trisomie** wird im individuellen Fall für die Trisomie 21, 13 und 18 (Option 1) von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen. Bei den ergänzenden Optionen handelt es sich um individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL).

Der **NIPT Monogen** ist eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL).



Ich möchte den NIPT durchführen lassen. Wie geht es weiter?

1. Aufklärung, Beratung und Blutentnahme

Zunächst werden Sie von Ihrem Gynäkologen oder einem Facharzt für Humangenetik gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) umfassend und ergebnisoffen beraten und aufgeklärt. Nachdem Sie schriftlich der genetischen Untersuchung zugestimmt haben, wird Ihnen Blut aus der Armvene entnommen.

2. Laboranalyse

Die Analyse beginnt nach Eingang der Blutprobe im Labor und nach einer erfolgreichen Qualitätskontrolle. Beim NIPT Monogen werden die Blutproben zur Untersuchung in die USA versandt.

3. Testergebnis

Das Testergebnis wird Ihrem Arzt sofort nach Abschluss der Analyse übermittelt, er erklärt Ihnen das Ergebnis.

Das Wichtigste auf einen Blick

	Untersuchungs- umfang	Mitteilung des Geschlechts auf Wunsch	Durchführbar ab Schwanger- schaftswoche (p.m.)	Durchführbar bei Zwillings- schwangerschaft	Durchführbar nach IVF, ICSI oder Eizell- spende
°NIPT _{Trisomie}					
Option 1	+21, +18, +13	Nein	9+0	Ja	Ja
Option 2	+21, +18, +13	Ja		Ja	Ja
Option 3a	Fehlverteilungen der Chromosomen 1-22 inkl. größerer Chromosomenbereiche (ausgenommen Geschlechtschromosomen)	Ja		Ja	Ja
Option 3b	Fehlverteilungen der Chromosomen 1-22 inkl. größerer Chromosomenbereiche sowie Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen X und Y	Ja		Nein	Ja
°NIPT _{Monogen}	Veränderungen in 30 ausgewählten Genen	Nein	9+0	Nein	Ja



MGZ

Medizinisch Genetisches Zentrum



MVZ Partnerschaft von Fachärztinnen für Humangenetik mbB

Bayerstraße 3-5 | D-80335 München
Telefon +49 (0)89/30 90 886-0 | Fax -66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de