

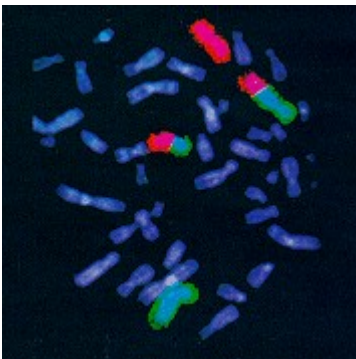
## **Amniocentese: Schnelltest**

### **Der Interphase-FISH-Test als Schnelltest für Trisomie im Fruchtwasser**

Jedes 200. Kind wird mit einer Chromosomenaberration geboren. Die häufigsten chromosomal bedingten Erkrankungen bei Neugeborenen sind die Trisomie 21 (Down-Syndrom), die Trisomie 13 (Patau-Syndrom) und die Trisomie 18 (Edwards-Syndrom).

Um diese und andere Chromosomenaberration auszuschließen bzw. frühzeitig zu erkennen, wird üblicherweise eine Chromosomenuntersuchung aus einer Fruchtwasserprobe durchgeführt. Mit der Chromosomenanalyse aus Fruchtwasserzellen werden sowohl zahlenmäßige als auch strukturelle Veränderungen **aller** Chromosomen erfaßt. Eine komplette Chromosomenanalyse aus Fruchtwasser incl. Zellkultur, Färbung und Analyse dauert ca. 3. Wochen.

Der Vorteil des Interphase-FISH-Tests besteht nun darin, daß ein Ergebnis bereits innerhalb von 1-3 (Werk-)Tagen nach Amniocentese vorliegt und damit die von vielen Schwangeren als belastend empfundene Wartezeit bis zum Ergebnis erheblich verkürzt wird. Allerdings wird beim Interphase-FISH-Test nur die Zahl der Chromosomen 21, 18, und 13 und der Geschlechtschromosomen bestimmt.



**Bild (Chromosomenanalyse)**

### **Indikationen, bei denen der Interphase-FISH-Test von Bedeutung sein kann**

- wenn die Schwangere z.B. 35 Jahre oder älter ist,
- wenn bei einer vorausgegangenen Schwangerschaft eine numerische Chromosomenaberration festgestellt wurde (bei familiären Chromosomenaberrationen ist im Einzelfall zu klären, ob der Test angewendet werden kann),
- wenn mittels Triple-Test (Serumscreening für Down-Syndrom) ein erhöhtes Risiko für Trisomie 21 oder 18 festgestellt wurde,
- wenn die Amniocentese erst nach der 18. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden kann und ein schnelles Ergebnis wünschenswert ist,
- bei auffälligem Ultraschallbefund mit Hinweis auf eine Chromosomenaberration, wenn eine Schnellkaryotypisierung aus Chorionzottengewebe oder Nabelschnurblut nicht möglich ist.

Der Interphase-FISH-Test wird nur zusätzlich zu einer kompletten Chromosomenanalyse angeboten.

### **Methode**

Der Interphase-FISH-Test beruht auf der **Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH)** auf Kernen von nichtkultivierten Amnionzellen, die aus 2 bis 5 ml Fruchtwasser präpariert werden. Bei der Auswertung wird die Anzahl der Signale für die jeweils verwendete chromosomenspezifische DNA-Sonde am Interphasekern ausgezählt. Sind in einem Zellkern 2 homologe Chromosomen vorhanden, so findet man 2

Fluoreszenzsignale im Kern. Sind jedoch 3 homologe Chromosomen vorhanden (Bsp. Trisomie 21) werden 3 Signale festgestellt.

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zur Durchführung des "Pränatalen Schnelltests (FISH)" an nichtkultivierten Amnionzellen sollen für die Chromosomen 21, 18, 13, X und Y jeweils 50 Interphasekerne ausgewertet werden. Wenn diese Kriterien nicht eingehalten werden können, muß im Befundbrief darauf eingegangen werden.

### **Bedeutung eines unauffälligen Ergebnisses beim Interphase-FISH-Test**

Wenn für alle Sonden (Chromosomen 21, 18, 13, X und Y) ein unauffälliges Ergebnis festgestellt wird, ist bei dem Feten eine zahlenmäßige Chromosomenaberration (z. B. Trisomie) für diese Chromosomen weitgehend ausgeschlossen. Numerische Aberrationen anderer Chromosomen als 21, 18, 13, X und Y oder strukturelle Chromosomenaberrationen aller Chromosomen können durch den Interphase-FISH-Test **nicht** erkannt werden.

Der Anteil klinisch relevanter Chromosomenaberrationen, die mit dem Interphase-FISH-Test grundsätzlich **nicht** diagnostizierbar sind (z. B. 5p – Syndrom, Cri du chat-Syndrom), ist gering. Bezogen auf alle pathologischen Chromosomenbefunde aus Fruchtwasserproben beträgt er etwa 10%, wenn ein sog. Altersindikation vorliegt oder der Triple-Test ein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenaberration ergeben hat. Der Anteil nicht erkennbarer Chromosomenaberrationen ist bei einem auffälligen Ultraschallbefund etwas höher, da diesem verschiedenartige Chromosomenaberrationen zugrunde liegen können.

Bei 1% der Feten, bei denen ein normaler Befund im Interphase-FISH-Test erhoben wird, stellt sich nach Auswertung der Chromosomen aus kultivierten Amnionzellen heraus, daß doch eine Trisomie vorliegt (sog. falsch-negatives Ergebnis). Eine Erklärung dafür kann eine Kontamination der Fruchtwasserprobe mit mütterlichen Zellen sein. Damit wird die Forderung unterstrichen, daß ein Interphase-FISH-Test obligat an eine konventionelle Chromosomenanalyse zu koppeln ist.

### **Bedeutung eines auffälligen Ergebnisses beim Interphase-FISH-Test**

Ein auffälliges Ergebnis deutet mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Chromosomenaberration hin (95-97% nach Literaturangaben). Es gibt Hinweise auf einzelne Fälle falsch-positiver Ergebnisse, der Grund dafür ist noch nicht bekannt. Ein pathologisches Ergebnis im Interphase-FISH-Test muß daher immer durch eine komplette Chromosomenanalyse bestätigt werden. Um diese Bestätigung möglichst schnell zu erhalten, kann ggf. mit Hilfe einer Chorionzottenbiopsie innerhalb von 24 Stunden eine zytogenetische Diagnose gestellt werden. In diesem Zusammenhang soll eine genetische Beratung angeboten werden.

### **Bedeutung eines kontrollbedürftigen Ergebnisses beim Interphase-FISH-Test**

Neben auffälligen und unauffälligen Befunden gibt es jedoch auch einen kontrollbedürftigen Bereich. 3-5% der Analysen aus dem Interphase-FISH-Test werden als kontrollbedürftig eingestuft. In diesen Fällen muß eine intensive cytogenetische Untersuchung der kultivierten Amnionzellen folgen, da sich in diesem Wertebereich möglicherweise auch Chromosomenmosaik verbergen können.

### **Empfehlung für die Probengewinnung und Hinweise**

Da der Interphase-FISH-Test zusätzlich zur konventionellen Chromosomenanalyse aus kultivierten Amnionzellen durchgeführt wird, kann die Untersuchung nur dann erfolgen, wenn eine ausreichende Fruchtwassermenge (12-15 ml) zur Verfügung steht. Bei der Amniocentese ist der erste Milliliter zu verwerfen, um die Gefahr der Kontamination mit mütterlichen Zellen gering zu halten. Bei blutigen Fruchtwasserproben besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine falsch-negative Diagnose aufgrund einer maternalen Zellkontamination. Transplacental gewonnene Proben können ebenfalls problematisch sein.

Bei Proben, die vor der 15. Schwangerschaftswoche entnommen werden, ist die Zellzahl häufig zu niedrig, um sowohl den FISH-Test als auch die konventionelle Chromosomenanalyse aus kultivierten Amnionzellen durchführen zu können. Bei nicht ausreichender Fruchtwassermenge oder zu geringer Zelldichte wird daher nur die konventionelle Chromosomenanalyse durchgeführt. – Wie auch bei der klassischen Karyotypisierung ist beim Interphase-FISH-Test die Diagnose chromosomaler Mosaik problematisch.

Wie oben erwähnt, liefert der Interphase-FISH-Test gelegentlich kein Ergebnis. Nach neueren klinischen Studien ist zusammenfassend mit etwa 10% erfolglosen Analysen oder kontrollbedürftigen Ergebnissen zu rechnen. Falls eine dringende Notwendigkeit für eine Schnellkaryotypisierung innerhalb von 24 bis 28 Stunden besteht, ist daher zu erwägen, ob anstatt des Interphase-FISH-Test nicht doch eine Chromosomenanalyse aus Chorionzottengewebe erfolgen soll.