

1 Einleitung

1.1 Einteilung der pränataldiagnostischen Methoden, geschichtlicher Rückblick, Indikationen und Risiken der Chorionzottenbiopsie

Die pränatale Diagnostik nimmt einen wichtigen Platz in der Betreuung der Schwangeren und ihres ungeborenen Kindes ein. Sie ermöglicht es, frühzeitig Fehlentwicklungen oder Erkrankungen der Feten zu diagnostizieren.

In der pränatalen Diagnostik können nichtinvasive von invasiven Diagnostikverfahren unterschieden werden. Zu den nichtinvasiven Verfahren zählen z. B. die Sonographie und die Bestimmung von Serumparametern. Die Anwendung der Sonographie in der Fehlbildungsdiagnostik begann in den frühen 70er Jahren (Evans et al., 1996). 1972 beschrieben Campbell et al. die erste Diagnose einer Aneuploidie mittels abdominellem Ultraschall (Campbell et al., 1972). Seitdem hat sich die sonographische Fehlbildungsdiagnostik stetig weiterentwickelt. Durch verbesserte Gerätetechnik und zunehmende Erfahrung der Untersucher wurde es möglich, verschiedene Ultraschallmarker zur Risikoabschätzung von Chromosomopathien zu nutzen.

Es werden heute in Deutschland mindestens drei sonographische Kontrolluntersuchungen während der Schwangerschaft angeboten. Diese Untersuchungen sollten um die 12. Schwangerschaftswoche, in der 20. bis 22. Schwangerschaftswoche und um die 30. Schwangerschaftswoche erfolgen (Holzgreve und Louwen, 1994).

Die Bestimmung der mütterlichen Serumparameter AFP, β -HCG und unkonjugiertes Östriol findet unter Berücksichtigung des mütterlichen Alters Anwendung im sogenannten Triple-Test. Dieser Test ermöglicht eine Risikoabschätzung für das Vorliegen von numerischen Chromosomopathien, speziell der Trisomie 21 (Holzgreve und Louwen, 1994).

Eine Kombination aus Bestimmung der Serumwerte pregnancy-associated plasma protein (Papp-A) und HCG sowie Messung der Nackendicke stellt einen weiteren Down-Syndrom-Screeningtest dar (Fuchs, Peipert, 2005).

Zu den invasiven pränataldiagnostischen Verfahren gehören die Amniozentese, die Chorionzottenbiopsie und die Fetalblutentnahme. Die Amniozentese wird in der 16. bis 17. Schwangerschaftswoche (SSW) durchgeführt. Die in einigen Zentren angebotene sogenannte „Frühamniozentese“ erfolgt bereits ab der 14. SSW, ist aber wegen einer erhöhten Rate an Aborten und Fußdeformitäten obsolet (Alfirevic, 2000, Nikkila et al., 2002). Die Chorionzottenbiopsie kann bereits ab der 12. SSW durchgeführt werden. Die Fetalblutpunktion wird in der Regel nicht vor der 20. SSW durchgeführt.

Seit den 50er Jahren wird die Amniozentese¹ durchgeführt. Zunächst diente sie der Fruchtwasserreduktion bei Polyhydramnion und der Messung von Bilirubinoideen bei Rhesusinkompatibilität zwischen Rh-negativer Mutter und Rh-positivem Feten. Riis und Fuchs beschrieben im Jahr 1960 einen Schwangerschaftsabbruch nach Identifizierung eines männlichen Feten bei einer Schwangeren, die Überträgerin der Hämophilie² war (Riis und Fuchs, 1966). Mit dieser Beschreibung begann die invasive pränatale Diagnostik durch Amniozentese (Cowan, 1993).

Bei einer Chorionzottenbiopsie, auch Chorionbiopsie oder Plazentapunktion, werden Bestandteile der Plazenta, die Chorionzotten, entnommen. Die Chorionzottenbiopsie kann transabdominal oder transzervikal erfolgen (siehe auch Kapitel 3.2!). Erste Versuche einer Chorionzottenbiopsie waren bereits Ende der 60er Jahre unter hysteroskopischer Kontrolle unternommen worden (Hahnemann und Mohr, 1968). Die Methode wurde aber aufgrund der geringen Erfolgsrate zugunsten der Amniozentese verlassen. In den 70er Jahren führte der Wunsch nach einer frühen Pränataldiagnostik zu einem Wiederaufleben der Chorionzottenbiopsie. Ein Team chinesischer Untersucher beschrieb 1975 die Ergebnisse transzervikaler Chorionzottenbiopsien ohne Ultraschallkontrolle. Die Biopsien waren zur Ermittlung des fetalen Geschlechts durchgeführt worden (Tietung Group, 1975). Mit Durchführung der Chorionzottenentnahme unter Ultraschallkontrolle in den frühen 80er Jahren wurde es möglich, moderne Pränataldiagnostik bereits im ersten Schwangerschaftstrimenon durchzuführen (Kuliev et al., 1996). Diese Entnahmetechnik bot gegenüber der Amniozentese den Vorteil, dass ein aus medizinischer Indikation eingeleiteter Schwangerschaftsabbruch zu einem frühen Zeitpunkt weniger risikoreich für die Schwangere ist (Fletcher, 1986). Außerdem können die psychischen Folgen nach einem Schwangerschaftsabbruch bei fortgeschrittener Schwangerschaft schwerwiegender sein als in der Frühschwangerschaft (Blumberg et al., 1975).

Indikationen zur Durchführung einer Chorionzottenbiopsie sind erhöhtes mütterliches Alter, auffälliger Ultraschallbefund, psychische Belastung, elterliche Translokation, vorangegangene Schwangerschaft mit Chromosomenaberration oder multiplen Fehlbildungen und andere.

Das Hauptrisiko der Chorionzottenbiopsie besteht in der Induktion eines Abortes. Das Risiko eines Abortes konnte durch die transabdominale Entnahme deutlich verringert werden. Zahlreiche Pilotstudien hatten gezeigt, dass die transzervikale Entnahme deutlich höhere Abortrisiken bedingte (Alfirevic et al., 2003, Scott et al., 2002). Nach den bisher vorliegenden internationalen Sammelstatistiken liegt dieses Risiko bei ca. 1-2%. Da zu

¹ Punktion der Fruchtblase
² einer X-chromosomal vererbten Erkrankung

diesem Schwangerschaftszeitpunkt mit einer relativ hohen Spontanabortrate zu rechnen ist, ist eine genaue Risikoangabe jedoch schwierig.

In den letzten Jahren wurde auch immer wieder diskutiert, ob Chorionzottenbiopsien zu einer erhöhten Rate an Extremitätenfehlbildungen führen können. In einer Übersichtsarbeit von Kuliev et al. (Kuliev et al., 1993) wird die Prävalenz der Extremitätenreduktionsdefekte nach Chorionzottenbiopsie mit 6 pro 10000 angegeben. Die Defektrate unterscheidet sich nicht wesentlich von der Prävalenz in der Gesamtpopulation, welche bei 5,42 pro 10000 liegt. Sohn, Holzgreve, Becker et al. (Sohn und Holzgreve, 1995, [Becker et al., 1995]) sehen jedoch trotz Berichten über Gliedmaßendefekte aus verschiedenen Zentren keinen gesicherten Zusammenhang zwischen Chorionzottenbiopsien und einem erhöhten Risiko für Extremitätenfehlbildungen oder anderen angeborenen Fehlbildungen. Eine Metastudie der University of York, in der 31 Studien ausgewertet wurden, zeigt jedoch einen deutlichen Zusammenhang zwischen Chorionzottenbiopsien und Extremitätenreduktionsdefekten (Brumback et al., 1999), sodass von einem mäßig erhöhten Risiko für Gliedmaßendefekte durch Chorionzottenbiopsie auszugehen ist.

Eine weitere Methode der invasiven Pränataldiagnostik stellt die Fetalblutentnahme dar. Die Fetalblutentnahme dient vor allem der schnellen Karyotypisierung in fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen. In den 70er Jahren wurde die Fetalblutentnahme noch unter fetoskopischer Kontrolle durchgeführt, was mit einer hohen Komplikationsrate, u. a. mit dem Verlust der Kinder verbunden war (International Fetoscopy Group, 1984). Mitte der 80er Jahre führte die Verbesserung der Qualität ultrasonographischer Details zu einer Reduktion der Risiken, weil nun die direkte Blutgewinnung aus den Nabelschnurgefäßen unter Ultraschallkontrolle möglich wurde (Daffos et al., 1983, Daffos et al., 1985).

1.2 Phänotypische Ausprägung von Chromosomenaberrationen

Mit zunehmender Verbesserung der Ultraschallqualität konnten einige wichtige sonographische Marker beschrieben werden, die von Arbeitsgruppen, wie Snijders und Nicolaides (Snijders und Nicolaides, 1996) und Sohn und Holzgreve (Sohn und Holzgreve, 1995) mithilfe umfangreicher Erhebungen fundiert zusammengetragen wurden.

In den folgenden Abschnitten soll ein kurzer Überblick über diese phänotypischen Veränderungen und ihr Auftreten bei den häufigsten Chromosomopathien gegeben werden.

Im ersten Schwangerschaftstrimenon ist die erhöhte Nackentransparenz ein gemeinsames Merkmal vieler Chromosomopathien. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf können die verschiedenen Chromosomopathien unterschiedliche Auffälligkeiten zeigen.

Häufig beobachtete Veränderungen bei Trisomie 21 sind Brachyzephalie, geringe Ventrikulomegalie, abgeflachtes Gesichtprofil, Nackenödem, atrioventrikuläre Wanddefekte, Duodenalatresie und echogener Darm, milde Hydronephrose, Extremitätenverkürzung, Sandalenlücke und Klinodaktylie oder Hypoplasie der Mittelphalanx des 5. Fingers.

Mögliche Auffälligkeiten, die bei Trisomie 18 beobachtet werden können, sind erdbeerförmiger Schädel, Plexus-choroideus-Zysten, fehlendes Corpus callosum, vergrößerte Cisterna magna, Gesichtsspalten, Mikrognathie, Nackenödem, Herzfehler, Zwerchfellhernie, Ösophagusatresie, Exomphalozele, Nierenfehlbildung, Myelomeningozele, Wachstumsretardierung, Extremitätenverkürzung, Radiusaplasie, überlappende Finger und Fußfehlbildungen oder konvexer Klumpfuß.



Abbildung 1 einseitige Plexus-choroideus-Zyste

Bei der Trisomie 13 gehäuft diagnostizierte Veränderungen sind die Holoprosenzephalie und damit verbundene Gesichtsauffälligkeiten, Mikrozephalie, Herz- und Nierenfehlbildungen, Exomphalozele und postaxiale Polydaktylie.

Bei den Triploidien mit zwei haploiden Chromosomensätzen väterlicher Herkunft kann eine molare Plazenta vorhanden sein. Selten wird bei dieser Chromosomopathie die 20. Schwangerschaftswoche erreicht.

Triploidien, bei denen der zusätzliche haploide Chromosomensatz mütterlicher Herkunft ist, können bis in das dritte Schwangerschaftstrimenon bestehen; der Fetus kann eine schwere asymmetrische Wachstumsretardierung, geringe Ventrikulomegalie, Mikrognathie, Herzfehler, Myelomeningozelen, Syndaktylie und Hakenzehen aufweisen.

Bei der letalen Form des Turnersyndroms können häufig ein zystisches Nackenhygrom, ein generalisiertes Ödem, ein Pleuraerguss und Aszites, Herzfehler und Hufeisennieren beobachtet werden (Snijders und Nicolai-des, 1996).



Abbildung 2 zystisches Nackenhygrom

Während sonographisch diagnostizierte schwere Organveränderungen häufig Anlass zur Karyotypisierung geben, ist die Bedeutung von Ultraschallauffälligkeiten, die keine Beeinträchtigung des Feten bedingen müssen, sogenannter Softmarker, durch umfangreiche Studien weiterhin zu klären. Die dadurch erzielten Ergebnisse können für die Beratung der Schwangeren und eine sinnvolle weiterführende Diagnostik wichtige Informationen liefern. In der vorliegenden Arbeit soll deshalb ein Schwerpunkt auf diese sonographischen Marker gesetzt werden.