

## Präkonzeptionelles genetisches Screening

### Allgemeines

Unter genetischem Screening versteht man die Abklärung eines möglicherweise vorhandenen Risiko für eine relativ häufige, schwere unheilbare Erbkrankheit bei Nachkommen. Die Abklärung erfolgt üblicherweise vor Eintritt einer Schwangerschaft (= präkonzeptionelles Screening) oder spätestens bei der ersten resp. zweiten Schwangerschaftskontrolle. Durch die einmalige Trägerabklärung (Heterozygotentest) bei der Schwangeren kann bei unauffälligem Resultat eine der untersuchten Krankheiten bei Nachkommen massiv reduziert oder gar ausgeschlossen werden. Genetische Screeningprogramme vor Eintritt einer Schwangerschaft sind in bestimmten Populationen (z.Bsp. Ashkenazi-Juden) bereits Standard und werden von renommierten gynäkologischen Fachgesellschaften empfohlen (z. Bsp. American College of Obstetricians and Gynecologists).

In der europäischen Bevölkerungen sind die **cystischen Fibrose** und die **spinale Muskelatrophie** die beiden häufigsten Erbleiden, die zu schwerer Krankheit und reduzierter Lebenserwartung führen. Das über gesunde weibliche Trägerinnen (Konduktorin) vererbte **fragile X-Syndrom** ist, nach dem Down-Syndrom, die zweithäufigste Ursache für schwere geistige Behinderung bei Männern und kann auch bei Frauen zu beeinträchtigter Intelligenz führen. Zudem haben bestimmte Konduktorinnen für das fragile X-Syndrom ein erhöhtes **Risiko für eine verfrühte Menopause** (premature ovarian failure = POF) sowie im späteren Lebensalter die Entwicklung eines neurologischen Leidens.

### Genetik und Klinik der cystischen Fibrose (CF)

Häufigkeit bei Geburt: 1 auf 2'000 Geburten. **Trägerfrequenz (Schweiz): 1 auf 22 Personen.** Risiko für Paar: 1 auf 400. Ursachen für die Krankheit sind Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator-Gen) auf Chromosom 7q31. Prognostisch relevant ist die progrediente, obstruktive Pneumopathie mit chronisch-rezidivierenden Bronchopneumonien, die im Verlauf zu einer cardio-pulmonalen Dekompensation mit deutlich reduzierter Lebenserwartung führt (durchschnittlich bei schweren Fällen nur 25 Jahre). Die in ca. 85% der Fälle begleitende Pankreasinsuffizienz ist besser therapierbar. Bei Männern findet sich immer eine Infertilität aufgrund einer Samenleiteraplasie (CAVD).

### Genetik und Klinik der spinalen Muskelatrophie

Häufigkeit bei Geburt: 1 auf 10'000 Geburten. **Trägerfrequenz: 1 auf 50 Personen.** Risiko für Paar: 1 auf 2500. Über 98% der SMA-Patienten weisen homozygote Deletionen des SMN1-Gens (Survival Motoneuron Gen auf Chromosom 5) auf. Klinisch werden 3 verschiedene Schweregrade unterschieden: SMA Typ 1 (Werdnig-Hoffmann) = schwerste, angeborene Form mit Tod der Patienten meist vor dem 2. Lebensjahr. SMA Typ 2 (intermediäre Form) mit Beginn zwischen dem 3. und 15. Lebensmonat auf, Überleben bis zur Adoleszenz oder länger ist möglich. SMA Typ 3 (Kugelberg-Welander) ist die mildeste Form, die häufig erst im Kindesalter oder jungen Erwachsenenalter symptomatisch wird und langsam progredient bis zur Rollstuhlabhängigkeit verläuft.

### Genetik und Klinik des Fragilen X-Syndroms

Häufigkeit 1 auf 4000 Männer resp. 1 auf 8000 Frauen. **Überträgerinnenfrequenz: 1 auf 130 Frauen.** Männliche Betroffene weisen nebst der schweren geistigen Retardierung zusätzlich charakteristische Gesichtsdysmorphien, vergrösserte Hoden und bestimmte Verhaltensauffälligkeiten (autistische Züge; ADHS) auf. Betroffene Frauen zeigen mildere

Befunde, sind jedoch oft auch deutlich retardiert. Gesunde Überträgerinnen können verfrüht in die Menopause eintreten (Premature Ovarian Failure) und, wie auch männliche Prämutationsträger, allenfalls eine spätmanifestierende neurologische Erkrankung (FXTAS = fragile X-associated tremor/ataxia syndrome) entwickelnd.

## Testzeitpunkt

- Präkonzeptionell: Bei Kinderwunschberatung jederzeit
- Frühschwangerschaft: Übliche Blutentnahmen bei erster Schwangerschaftskontrolle oder bei zweiter Schwangerschaftskontrolle im Rahmen Blutentnahme Ersttrimestertest.

## Präanalytik

### Entnahme und Zustellung

- EDTA-Blut venös (ca. 2 ml) oder auch EDTA-Kapillarblut (200 µl).
- A-Post mit vorfrankierter Versandtüte
- Wenn Zwischenlagerung notwendig, Material im Kühlschrank aufbewahren.

### Auftragserteilung, Patienteneinwilligung

Formular „Auftragsformular für molekulargenetische Untersuchung“ unter der Rubrik „Präkonzeptionelles Screening“. Ethnische Herkunft der Probandin angeben. Eine schriftliche oder mündliche Einwilligung des Probanden (Unterschrift auf Auftragsformular durch Proband oder Arzt) ist erforderlich.

## Analytik und Befund

### Methoden

- CF: PCR und Schmelzkurvenanalyse (HRM) / Sequenzanalyse CFTR-Gen
- SMA: Quantitative Realtime-PCR des SMN1-Gens
- FRAXA; PCR/TP-PCR mit Erfassung von Normal-, Prämutations- und Expansionsallelen

### Sicherheit der Ergebnisse

Krankheitsrisiko bei allfälligen Nachkommen nach unauffälligem Screeningtest bei Patientin (ohne Testung Partner): cystische Fibrose (Sens. 85%): 1:18'000 ; spinale Muskelatrophie (Sens. >98%): 1:190'000; fragiles X-Syndrom (Sens. >99%): praktisch vernachlässigbar.

### Resultatmitteilung/Dauer

Normale Ergebnisse werden der untersuchten Person wie auch dem Arzt schriftlich mitgeteilt. Bei Nachweis einer Mutationsträgerschaft wird vorerst nur der betreuende Arzt informiert. Das Resultat liegt innerhalb von maximal zwei Arbeitswochen nach Probeneingang im Labor vor.

## Kosten

Der Preis beträgt Fr. 350.- und Kosten dieser freiwilligen Untersuchung sind nicht krankenkassenpflichtig. Resultiert aus der Screeninguntersuchung jedoch eine Indikation für eine nachfolgende Pränataldiagnostik so sind die diesbezüglichen Kosten durch die Kassen zu übernehmen.

## Auskunft, Beratung

Für Auskünfte steht das Labor und die genetische Beratungsstelle jederzeit zur Verfügung.