

# SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

## **Konsensus-Statement: Pränatale genetische Analyse mittels Microarray**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010; 28 (3)  
(Ausgabe für Österreich), 16-19*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010; 28 (3)  
(Ausgabe für Schweiz), 16-16*

Homepage:

**[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



## Konsensus-Statement: Pränatale genetische Analyse mittels Microarray

**M**icroarray-basierte Verfahren werden immer häufiger zur genetischen Diagnostik in der klinischen Praxis eingesetzt. Auch vor der Pränataldiagnostik macht diese neue Entwicklung nicht halt. Die besondere Herausforderung dabei liegt in der Möglichkeit der Aufdeckung genetischer Veränderungen unklarer Bedeutung ohne die Möglichkeit der sicheren Voraussage über die klinische Relevanz, sowie in der Aufdeckung von Zufallsbefunden, die nicht das eigentliche Ziel der Untersuchung waren. Dies stellt die mit der Pränataldiagnostik befassten Ärzte und das nicht-ärztliche Personal vor eine große Aufgabe, da Ergebnisse aus Microarray-Analysen das geburtshilfliche Management beeinflussen und unter Umständen eine Rolle bei der Entscheidung zum Fortführen oder zum Abbruch einer Schwangerschaft spielen können. Um den interdisziplinären Dialog im ethischen Grenzgebiet der pränatalen genetischen Diagnostik aufrecht zu erhalten und zu fördern, wurden bereits im Rahmen zweier vorangegangener Symposien im Palais Strudelhof in Wien („Strudelhof-Symposien“) Bedingungen und Konsequenzen der pränatalen genetischen Diagnostik diskutiert und 2 Konsensus-Statements dazu verfasst (Speculum 2/2007 und 4/2009). Im Rahmen eines weiteren Treffens haben sich Experten aus den Bereichen der Humangenetik, Pränataldiagnostik, Ethik, Psychologie, Psychotherapie und Pädiatrie am 23. April 2010 Gedanken zum Einsatz von Microarrays in der pränatalen genetischen Diagnostik gemacht. Basierend auf den Erkenntnissen der teilnehmenden Experten und der nachfolgenden intensiven Diskussion wurde folgendes Konsensus-Statement erarbeitet:

### Präambel

Genetische Analysen sind stets freiwillig. Der Umgang mit genetischen Analysen ist im Österreichischen Gentechnikgesetz (GTG) geregelt. Das folgende Konsensus-Statement hat Empfehlungscharakter. Es leitet sich daraus weder ein Recht auf Durchführung einer bestimmten pränatalen genetischen Diagnostik ab, noch nimmt es Konsequenzen aus der Durchführung einer solchen vorweg. Letztlich obliegt die Entscheidung über das Angebot der Durchführung einer Microarray-Analyse und das Angebot möglicher Konsequenzen aus einer solchen dem betreuenden Arzt bzw. der Institution, an der diese spezielle pränatale genetische Diagnostik durchgeführt werden soll. Dabei sind die gesetzlichen Vorga-

ben, insbesondere auch das Recht auf „Nicht-Wissen“, stets zu respektieren.

### Einführung

Microarrays („Gen-Chips“) ermöglichen eine völlig neue Dimension der pränatalen genetischen Diagnostik. Konventionelle ungerichtete zytogenetische Verfahren (z. B. Giemsa-Bänderung) decken strukturelle Chromosomenaberrationen nur oberhalb einer Größe von ca. 4–5 Millionen Basenpaaren auf. Viele krankheitsverursachende Veränderungen, Mikrodeletionen oder -duplikationen liegen in ihrer Ausdehnung unterhalb dieser Auflösungsgrenze und werden daher mittels konventioneller zytogenetischer Verfahren nicht erkannt. Bei der Microarray-

Analyse handelt es sich um ein neues Verfahren, das submikroskopische Chromosomenaberrationen mit großer Genauigkeit und Verlässlichkeit genomweit rasch aufdecken kann. Im Rahmen von Studien bei pädiatrischen Patienten mit unklaren Fehlbildungs- und Retardierungssyndromen konnte bereits gezeigt werden, dass bei 10–20 % der bislang ungeklärten Fälle eine krankheitsrelevante Veränderung nachgewiesen und damit eine genetische Diagnose gestellt werden kann. Im Vergleich zur postnatalen Anwendung existieren derzeit jedoch noch wenig prospektive Daten im Bereich der pränatalen genetischen Diagnostik. Einige wichtige Fragen gilt es daher vor der Implementierung der Methode in der pränatalen Diagnostik zu beantworten:

### **1. Sollen Microarrays überhaupt in der pränatalen genetischen Diagnostik eingesetzt werden?**

Die Detektionsrate krankheitsrelevanter Chromosomenaberrationen kann mithilfe von Microarrays im Vergleich zu herkömmlichen zytogenetischen Verfahren in der pränatalen genetischen Diagnostik verbessert werden. Dies spricht prinzipiell für den Einsatz dieser neuen Technologie in der pränatalen genetischen Diagnostik, wobei wichtige Aspekte, die weiter unten angeführt werden, berücksichtigt werden müssen.

### **2. In welchen Fällen soll eine pränatale genetische Diagnostik mittels Microarray angeboten werden?**

Aufgrund methodischer Faktoren, aber auch aufgrund beschränkter Ressourcen kann die Microarray-Analyse derzeit konventionelle zytogenetische Verfahren nicht ersetzen. So wird beispielsweise eine Polyploidie über quantitativ vergleichende Analysen nicht sicher erfasst. Daher wird derzeit empfohlen, die pränatale genetische Analyse mittels Microarray zusätzlich zu klassischen zytogenetischen Methoden anzubieten.

a) Ein Konsens besteht derzeit zum Einsatz von Microarrays in der pränatalen genetischen Diagnostik zur weiteren Abklärung eines unklaren zytogenetischen Befunds sowie bei Vorliegen einer fetalen Auffälligkeit, die durch eine genomische Imbalance (Mikrodeletion oder -duplikation) verursacht sein könnte.

b) Kein Konsens besteht derzeit zum Einsatz von Microarrays als Screeningmethode, wenn z. B. ohne konkreten Verdacht auf Vorliegen einer Mikrodeletion oder -duplikation eine invasive pränataldiagnostische Abklärung für eine monogene Krankheit indiziert wurde und daher analysefähige DNA des Fetus vorliegt, oder aber auch ohne jegliche klassische Indikation. In dieser Situation könnte eine Analyse mittels Microarray zur Aufdeckung genetischer Veränderungen unklarer Bedeutung und ohne die Möglichkeit der sicheren Voraussage über die klinische Relevanz führen. Dies kann – trotz umfangreicher Aufklärung und Beratung – zur großen Belastung für die Betroffenen werden und muss daher vor dem Hintergrund der möglichen Forderung nach einem Schwangerschaftsabbruch und einer daraus resultierenden genetischen Selektion kritisch gesehen werden. Ein möglicher Ausweg aus diesem Dilemma könnte sein, die Auswertung der Arraydaten auf eindeutig charakterisierte submikroskopische Aberrationen zu beschränken. Dies würde es erlauben, auf viele bekannte, genetisch bedingte Erkrankungen zu untersuchen, ohne ein zusätzliches Eingriffsrisiko zuzumuten.

c) Kein Konsens besteht in weiterer Folge mit unter b) genannter Argumentation zur Klärung der Frage, ob man alle Schwangeren auf die Möglichkeit einer hoch auflösenden Arraydiagnostik explizit hinweisen muss. Das Vorenthalten des Hinweises auf die Möglichkeit der Durchführung einer speziellen genetischen Diagnostik wurde von den Befürwortern im Sinne des Konsensus-Statements „Bedingungen spezieller genetischer Diagnostik“ unter spezieller Berücksichtigung der Patientenautonomie kritisch gesehen. Andere Teilnehmer wandten ein, dass man eine komplexe neue Methode erst nach ausreichender Evaluation in die klinische Routine überführen sollte; das generelle Angebot einer Arraydiagnostik als Screeningmethode könne erst dann im Interesse der Schwangeren sein, wenn gezeigt wurde, dass der Nutzen die Nachteile überwiegt.

Daher obliegt die Entscheidung zur Durchführung der Verantwortung der einzelnen Zentren.

Generell wird eine Einigung auf zentrumsübergreifende Richtlinien zur Indikationsstellung, Beratung, technischen Durchführung und Untersuchungsdauer angestrebt.

### 3. Wie soll eine pränatale genetische Diagnostik mittels Microarray angeboten bzw. durchgeführt werden?

Seit 1994 ist die Notwendigkeit, Art und Durchführung der Aufklärung vor genetischen Analysen durch das GTG und nachfolgende Gesetzesnovellen genau geregelt. Die Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben ist insbesondere für die pränatale genetische Analyse mittels Microarray von höchster Wichtigkeit. Es wird empfohlen, eine auf die pränatale genetische Analyse mittels Microarray „maßgeschneiderte“ Beratung durchzuführen. Eine solche Aufklärung sollte durch einen in Bezug auf Microarray-Analysen nachweislich geschulten Facharzt für medizinische Genetik oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt erfolgen. Dabei ist insbesondere auf diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Methode (Auflösung), die Möglichkeit der Generierung von „Zufallsbefunden“ sowie die Möglichkeit der Aufdeckung genetischer Veränderungen unklarer Bedeutung hinzuweisen. Eine auf die Microarray-Analyse abgestimmte Einverständnisklärung ist zu unterfertigen. Ein einheitlicher Aufklärungsbogen für alle durchführenden Zentren wird angestrebt und soll demnächst zur Verfügung stehen.

Die Beratung nach Durchführung einer pränatalen genetischen Analyse mittels Microarray kann bei unauffälligen Befunden, wie im GTG vorgesehen, auch durch den für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt erfolgen. Insbesondere bei Aufdeckung genetischer Veränderungen unklarer Bedeutung und bei „Zufallsbefunden“ sollte dies jedoch durch oder gemeinsam mit einem Facharzt für medizinische Genetik erfolgen. An dieser Stelle sei auf die Wichtigkeit einer non-direktiven, sachbezogenen, umfassenden Erörterung aller Untersuchungsergebnisse und medizinischen Tatsachen sowie mögliche medizinische, soziale und psychische Konsequenzen hingewiesen. Auch die nicht-medizinische Beratung durch einen Psychologen oder Psychotherapeuten und/oder einen Sozialarbeiter sollte niederschwellig angeboten werden. Die Inhalte der Beratung nach Durchführung einer pränatalen genetischen

Analyse mittels Microarray sind in einem individuellen, leicht verständlichen Beratungsbrief festzuhalten.

### 4. Welche Ergebnisse sollen wie mitgeteilt werden?

Die Herausforderung des Einsatzes von Microarrays in der pränatalen genetischen Diagnostik liegt zum einen in der Aufdeckung genetischer Veränderungen unklarer Bedeutung und ohne die Möglichkeit der sicheren Voraussage über die klinische Relevanz. Eine Möglichkeit könnte sein, dass solche Veränderungen technisch ausgeblendet werden, da sie andernfalls mitgeteilt werden müssen, mit dem Hinweis, dass sich eine Bedeutung möglicherweise erst nach der Geburt durch klinische Auffälligkeiten beim Kind ergeben könnte. Für das „Ausblenden“ von Resultaten fehlen aber Vorgaben und Richtlinien von den entsprechenden Fachgesellschaften. Von forensischer Seite ist durch den Gesetzgeber nicht geklärt, ob, und wenn ja, unter welchen Bedingungen, ein Ausblenden von Teilergebnissen überhaupt zulässig ist. Eine weitere Herausforderung liegt in der Aufdeckung von Zufallsbefunden, beispielsweise krankheitsrelevanter genetischer Veränderungen des Kindes, welche z. B. im Erwachsenenalter oder für dessen eigene Familienplanung bedeutsam sind. Über die Mitteilung solcher Veränderungen besteht ebenfalls kein Konsens, da sie einerseits das Recht auf Nicht-Wissen des ungeborenen Kindes verletzen, es aber auch möglich sein könnte, dass sie für das Kind oder die Eltern nützlich sind. Idealerweise werden auch solche Veränderungen von der Analyse generell ausgeblendet. Die Eltern müssen explizit über die Möglichkeit solcher Zufallsbefunde aufgeklärt werden. Die Frage der ärztlichen Haftung bei der Ausblendung noch unklarer, aber möglicherweise genetisch relevanter Befunde bzw. pathologischer Zufallsbefunde bedarf noch der rechtlichen Überprüfung.

### 5. Konsequenzen

Die Ableitung von Konsequenzen aus einer Microarray-Analyse unterscheidet sich nicht von anderen Techniken in der speziellen genetischen Diagnostik. Hier wird auf die 2 vorangegangenen Strudelhofsymposien, Bedingungen und Konsequenzen der pränatalen genetischen Diagnostik, und die 2 daraus resultierenden Konsensus-Statements (Speculum 2/2007 und 4/2009) verwiesen.

### Nachgedanken

Wirtschaftliche Überlegungen bzw. eine Kosten-Nutzen-Analyse wurden im Rahmen des Symposiums nicht angestellt. Dies zu tun obliegt letztlich mit der Abrechnung von medizinischen Leistungen befassten Personen bzw. Stellen. Auch auf den Einsatz anderer genomweiter Methoden zum präkonzeptionellen Screening bei Risikogruppen (z. B. bestimmte ethnische Gruppen, konsanguine Paare etc.) wurde nicht eingegangen. Die kostengünstige Aufdeckung der gesamten Erbinformation des Feten und somit aller möglichen genetischen Veränderungen, inklusive monogener Erbkrankheiten mittels Sequenzierungsanalyse, steht bevor. Zukünftig könnte es

möglich werden, dass durch nicht-invasive Maßnahmen aus dem mütterlichen Blut das Eingriffsrisiko für viele pränatalgenetische Fragestellungen auf „Null“ reduziert wird und somit scheinbar kein Risiko mehr in der Durchführung einer pränatalen genetischen Diagnostik existiert. Ob dies für alle Fragestellungen realisierbar sein wird, bleibt abzuwarten. Die Schere zwischen dem Wunsch der Eltern nach einem „gesunden“ Kind und den Schwierigkeiten, mit genetischem Wissen adäquat umzugehen bzw. dem Recht auf Nicht-Wissen oder der Gefahr einer intensivierten genetischen Selektion, bleibt ungebrochen und erfordert einen kontinuierlichen Dialog der mit der Pränataldiagnostik befassten Personen und der Gesellschaft.

### Teilnehmer

Alge A, Bettelheim D, Blaicher W, Deutinger J, Drahonsky R, Duba HC, Fast-Hirsch C, Häusler M, Husslein P, Janecke A, Krampfl-Bettelheim E, Laccone F, Langer M, Mahr A, Schmid M, Speicher M, Streubel B, Ulm B, Vodopiutz J, Weichberger A, Worda C, Zschocke J.

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. Wibke Blaicher, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: [wibke.blaicher@meduniwien.ac.at](mailto:wibke.blaicher@meduniwien.ac.at)

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)