

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

KLINISCHE BEDEUTUNG VON CHROMOSOMALEN MOSAIKEN

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

JULIA MALLEK, geb. Kowalewski
aus Mellrichstadt

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Christel Eckmann-Scholz, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. C. Rickers, Klinik für Kinderkardiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12. Dezember 2016

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Pränataldiagnostik	3
1.2 Plazentare Mosaik	4
1.3 Uniparentale Disomie.....	5
1.4 Ersttrimesterscreening.....	6
1.4.1 Mütterliche Serumhormone PAPP-A und β -hCG	6
1.4.2 Nackentransparenzmessung.....	7
1.5 Zytogenetische Diagnostik.....	7
1.6 Fragestellung und Zielsetzung	8
2 Material und Methoden.....	9
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswertepopulation	9
2.2 Datenerhebung	10
2.2.1 Sonographische Untersuchungen	11
2.2.2 Zytogenetische Analysen.....	12
2.2.3 Rekrutierung der relevanten Schwangerschaften	12
2.2.4 Klinische Patientendaten	13
2.3 Statistische Analyse.....	14
3 Ergebnisse.....	15
3.1 Zytogenetische Befunde der relevanten Schwangerschaften	15
3.1.1 Klassifizierung der Mosaik	15
3.1.2 Art der Chromosomenaberration	20
3.1.3 Diagnostik der Uniparentalen Disomie	20
3.1.4 Zytogenetische Follow-up-Untersuchungen.....	21
3.2 Anamnestische Daten und Indikationen.....	22
3.3 Klinische Untersuchungsbefunde.....	25
3.3.1 Ultraschallbefunde.....	25

3.3.2	Biochemische Befunde	26
3.3.3	Weiterer Schwangerschaftsverlauf und Kindsdaten	28
3.3.4	Langzeitverläufe	30
4	Diskussion.....	31
4.1	Zytogenetische Untersuchungsbefunde.....	33
4.2	Anamnestiche und klinische Daten	35
4.3	Ausblick	38
5	Zusammenfassung.....	39
	Literaturverzeichnis	40
	Anhang.....	49
	Danksagung.....	53
	Lebenslauf.....	54

Abkürzungsverzeichnis

β-hCG	Humanes Choriongonadotropin, β-Untereinheit
AC	Amniocentese (Amniozentese)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BMI	Body-Mass-Index
bzgl.	bezüglich
CVS	Chorionic Villus Sampling (Chorionzottenbiopsie)
CPM	Confined Placental Mosaicism (Plazentares Mosaik)
DP	Direktpräparation
ET	Errechneter Termin
ETS	Ersttrimesterscreening
Fa.	Firma
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FW	Fruchtwasser
g	Gramm
k. A.	Keine Angabe
KU	Kopfumfang
LK	Langzeitkultur
IGF	Insulin-like growth factors

IUGR	Intrauterine Growth Restriction
MoM	Multiple of the Median
mm	Millimeter
mos	Mosaik
NSB	Nabelschnurblut
NT	Nuchal Translucency (Nackentransparenz)
PAPP-A	Pregnancy-associated Plasma Protein A
SGA	Small for Gestational Age
SGB	Sozialgesetzbuch
SGR	Severe Growth Retardation
SSW	Schwangerschaftswoche
StGB	Strafgesetzbuch
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UPD	Uniparentale Disomie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Relevante Parameter	14
Tabelle 2 Confined Placental Mosaicism Typ I der Auswertepopulation	16
Tabelle 3 Confined Placental Mosaicism Typ II der Auswertepopulation	17
Tabelle 4 Confined Placental Mosaicism Typ III der Auswertepopulation	18
Tabelle 5 Zytogenetische Untersuchung an der postpartalen Plazenta SS 16	18
Tabelle 6 <i>Echte</i> Mosaik.....	19
Tabelle 7 Unklare Klassifikation	19
Tabelle 8 Art der Chromosomenaberration	20
Tabelle 9 Anamnestiche Daten der Patientinnen	23
Tabelle 10 Klinische Untersuchungsbefunde	26
Tabelle 11 Auswertung PAPP-A der Stichprobe.....	27
Tabelle 12 Schwangerschaften mit einem PAPP-A-Wert unter 0,4 MoM.....	27
Tabelle 13 Schwangerschaften mit SGR	29

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht über die Rekrutierung der Auswertepopulation	13
Abbildung 2 Chromosomale Mosaik	16
Abbildung 3 Indikationen für die Diagnostik	25
Abbildung 4 Korrelation PAPP-A und Geburtsgewicht	28

1 Einleitung

Zum Ende der 1980er Jahre wurde die Chorionzottenbiopsie zu einer wichtigen Methode der fetalen Karyotypisierung im ersten Trimenon der Schwangerschaft (Simoni et al. 1983, 1984, Holzgreve et al. 1984, Brambati et al. 1985, Hogge et al. 1985, Czepulkowski et al. 1986). Es wurde von dem Grundsatz ausgegangen, dass das Erbgut der Plazenta dem des Fötus entspricht.

In 2 % der lebensfähigen Schwangerschaften kann die pränatale Karyotypisierung an Chorionzotten ein chromosomales Mosaik aufdecken, es können dabei verschiedene Chromosomen betroffen sein (Kalousek et al. 1983, 1987, 1993, 1996a, Cheung et al. 1987, Viot et al. 2002). Plazentare Mosaik – Mosaik die auf die Plazenta beschränkt sind – entstehen durch postzygotische Teilungsfehler in normalen oder abnormalen Blastomeren (Kalousek et al. 1983). Die genetische Beratung bei plazentaren Mosaiken ist schwierig, da Daten über den Ausgang der Schwangerschaften meist unvollständig sind, insbesondere im Hinblick auf die vielen möglichen verschiedenen chromosomalen Veränderungen. Bezogen auf den Schwangerschaftsausgang hat die Arbeitsgruppe um Toutain (2010) darauf hingewiesen, dass eine Unterscheidung zwischen dem Typ-I-Mosaik (auf den Zytotrophoblasten beschränkt), Typ-II-Mosaik (auf das Zottenstroma beschränkt) und dem Typ-III-Mosaik (Zytotrophoblasten und Zottenstroma) erfolgen muss. Hiernach wird nur der Typ III mit intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) und pränatalem Tod in Verbindung gebracht. In zahlreichen Publikationen auf dem Gebiet der chromosomalen Mosaik, wurde das plazentare Mosaik als Ursache einer schweren Wachstumsretardierung (SGR) beobachtet (Robinson et al. 1997). Oft korreliert es mit einem meiotischen Ursprung, dem Vorhandensein einer Uniparentalen Disomie oder dem Grad an trisomen Zellen im Trophoblasten; nicht aber mit dem Level der Trisomie in der Chorionzottenbiopsie und der postpartalen Plazenta (Robinson et al. 1997).

Um die fetale Herkunft eines Mosaiks zuverlässig prüfen zu können und keine widersprüchlichen Ergebnisse zu erhalten, sollte eine Amniozentese die Methode der Wahl sein (Eckmann-Scholz et al. 2012).

Aufgrund des nicht-invasiven Ersttrimesterscreenings (ETS) wurden invasive Methoden in der Pränataldiagnostik in den letzten 10 Jahren seltener (Nicolaidis 2005). Das ETS ist eine kombinierte Ultraschalluntersuchung des Fötus zwischen der 11+3 und 13+6 Schwangerschaftswoche (SSW) und beinhaltet das Messen der Nackentransparenz (NT), des Nasenknochens sowie den Fluss des Ductus Venosus und der Trikuspidalklappe. Ergänzt wird das ETS durch die biochemische Analyse der Hormonwerte *pregnancy associated plasma proteine* (PAPP-A) und der β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (free β -hCG).

Der hohe prädiktive Wert von 95 % führte dazu, dass routinemäßige invasive diagnostische Methoden, wie die Chorionzottenbiopsie und die Amniozentese, von den meisten Patientinnen abgelehnt wurden (Nicolaidis 2005). Nur bei einem pathologisch erhobenen Befund im ETS, das durch eine Risikoerhöhung für Chromosomenaberrationen durch eine auffällige Ultraschalluntersuchung oder auffälligen Hormonwerte gekennzeichnet ist, wird den Patientinnen zu einer invasiven Diagnostik geraten (Nicolaidis 2005).

Um Einblick in den Ausgang der Schwangerschaften, die von einem chromosomalen Mosaik betroffen waren, zu erhalten, erfolgte in dieser Arbeit eine retrospektive Untersuchung zurückliegender Schwangerschaften. Ein chromosomales Mosaik wurde in der zytogenetischen Analyse an Chorionzotten (n=27), an Amnionzellen (n=9), an der postpartalen Plazenta (n=2) und bei diskrepanten Ergebnissen zwischen Chorionzotten und Amnionzellen (n=2) erhoben. Sofern es zu Befundabweichungen zwischen den Chorionzottenbiopsien und Fruchtwasseruntersuchungen kam, wurde die Diagnostik nach Möglichkeit durch eine zytogenetische Analyse an NBS oder der postpartalen Plazenta ergänzt.

Um potentielle Verbindungen zwischen den genetischen Befunden und dem klinischen Ausgang und den Ergebnissen des ETS in der Schwangerschaft identifizieren zu können, wurden diese Merkmale der NT und den biochemischen Werten gegenübergestellt. Die Ergebnisse unserer Studie können eine Hilfestellung für die zukünftige klinische und genetische Beratung bei chromosomalen Mosaikbefunden in der Schwangerschaft darstellen.

1.1 Pränataldiagnostik

Die pränatale Diagnostik dient der Erkennung und Behandlung sowie dem Ausschluss von Erkrankungen des Fötus bereits vor der Geburt und ist somit wichtiger Bestandteil der Vorsorge in der Schwangerschaft (§ 24 SGB V). Die aktuellen Mutterschaftsrichtlinien schreiben vor, dass bei jeder schwangeren Frau eine Beratung hinsichtlich einer pränatalen Diagnostik erfolgen soll (§ 24 SGB V). Dies geschieht anhand der familiären Risikofaktoren für genetisch bedingte Erkrankungen (Murken 2006) sowie des mütterlichen Alters (Hooke 1981). Man unterscheidet bei den diagnostischen Möglichkeiten zwischen invasiven und nicht-invasiven Methoden (Sohn et al. 2013).

Bei Auffälligkeiten in den nicht-invasiven Vorsorgeuntersuchungen, zu denen die Sonographie und die Bestimmung der Serumparameter im Rahmen des ETS gehören, wird die Patientin über die Möglichkeit einer weiterführenden Diagnostik, in Form einer invasiven Diagnostik, zu der die Chorionzottenbiopsie, Amniozentese oder Fetalblutanalyse gezählt werden, aufgeklärt. Dabei handelt es sich um ergänzende Verfahrensweisen, die nicht-invasiven Methoden dienen dem Screening, die invasiven Verfahren der fetalen Karyotypisierung (Kagan et al. 2008). Die Hauptindikationen für eine invasive pränatale Diagnostik sind – neben dem bereits erwähnten mütterlichen Alter und genetischen Risikofaktoren – auch klinisch erhobene pathologische Befunde (Wieacker et al. 2010).

Im Jahre 1973 wurde die sonographische Vermessung der SSL etabliert (Robinson 1973). Mitte der 1980er Jahre wurde die fetale NT erstmalig als Trisomie-Marker für Feten im zweiten Trimenon beschrieben (Benacerraf et al. 1985), gefolgt von der Entdeckung, dass diese Messung auch im ersten Trimenon aussagekräftig ist (Nicolaidis et al. 1992). Von zahlreichen Arbeitsgruppen wurde seither ein Zusammenhang zwischen Chromosomenaberrationen und der fetalen Nackentransparenz beschrieben (Nicolaidis et al. 1992). Ende der 1990er Jahre wurde die Nackentransparenzuntersuchung durch eine biochemische Analyse der mütterlichen Serumhormone β -hCG und PAPP-A ergänzt, dem *combined test* (Spencer et al. 1999). Hierbei handelt es sich um das ETS (Nicolaidis 2004a). Durch verbesserte Gerätetechnik und zunehmende Erfahrung der Untersucher ist es heutzutage möglich, verschiedene Ultraschallmarker, wie das Vorhandensein oder Fehlen des Nasenbeins beim Fötus (Cicero et al. 2001), sowie den Blutfluss im Ductus venosus (Borrell et al. 2003)

und über der Trikuspidalklappe (Huggon et al. 2003, Faiola et al. 2005) zur Risikoabschätzung von Chromosomenaberrationen zu nutzen.

1.2 Plazentare Mosaike

In 1-2 % der Schwangerschaften kann im Rahmen einer pränatalen Diagnostik ein chromosomales Mosaik auffällig werden (Ledbetter et al. 1992). Hierbei handelt es sich um ein Nebeneinander von mindestens zwei verschiedenen Zelllinien mit unterschiedlichem Karyotyp in der Plazenta. Der heranwachsende Embryo und die Plazenta entstehen aus einer gemeinsamen Ursprungszelle, der Zygote, und sind aus diesem Grund genetisch identisch (Sohn et al. 2013). Dieser Grundsatz ist bei dem Phänomen des Plazentamosaiks nicht gültig. Plazentamosaie entstehen durch mitotische Teilungsfehler in der frühen Embryonalphase. Im Gegensatz zum *generalisierten* Mosaik, wo die Chromosomenstörung sowohl im Fötus als auch in der Plazenta auftritt, ist das plazentare Mosaik auf die Plazenta beschränkt (Kalousek et al. 1996a). Es kann durch eine numerische oder strukturelle Aberration der Chromosomen charakterisiert sein (Vejerslev et al. 1989). Ein plazentares Mosaik kann im Rahmen der pränatalen humangenetischen Diagnostik mittels Karyotypisierung gefunden werden. Meist geschieht dies anhand einer Chorionzottenbiopsie zwischen der 12. und 14. SSW, in seltenen Fällen auch postpartal bei der genetischen Untersuchung der Plazenta (Kalousek et al. 1994).

Im Jahre 1983 wurde der Begriff Confined Placental Mosaicism (CPM) erstmals durch die Arbeitsgruppe Kalousek und Dill beschrieben und wird als das Auftreten von Chromosomenaberrationen im extraembryonalen Gewebe definiert. Diese Aberration ist, im Gegensatz zum generalisierten Mosaik, bei dem die unterschiedlichen Zelllinien sowohl im Fetus als auch der Plazenta gefunden werden, auf die Plazenta beschränkt. Wird das chromosomale Mosaik in der Chorionzottenbiopsie detektiert und in einem zweiten Medium (Amnionzellen oder Nabelschnurblut) nicht bestätigt, so ist es als CPM definiert (Kalousek et al. 1996a).

Von Kalousek und Vekemans (1996a) wurden drei Verteilungsmuster der plazentaren Mosaie beschrieben:

Typ I – Aneuploidie im Zytotrophoblasten und Diploidie im Zottenstroma

Typ II – Aneuploidie im Zottenstroma und Diploidie im Zytotrophoblasten

Typ III – Aneuploidie in Zytotrophoblasten und Zottenstroma

Typ I wird bei der Direktpräparation der Biopsie erfasst. Es kann das Ergebnis einer meiotischen Teilungsstörung oder aber häufiger das Ergebnis einer mitotischen Teilungsstörung darstellen. Der Typ II, der auf die Zotten beschränkt ist, ist in der Langzeitkultur zu finden, er ist meistens das Ergebnis einer mitotischen Teilungsstörung. Der Typ III wird sowohl in der Direktpräparation als auch der Langzeitkultur detektiert. Er ist meistens das Ergebnis einer meiotischen Teilungsstörung.

Das auf die Plazenta beschränkte Mosaik kann eine numerische oder strukturelle chromosomale Aberration darstellen. Bei numerischen Aberrationen handelt es sich um Abweichungen von der normalen Chromosomenzahl, bei strukturellen Aberrationen um strukturelle Abweichungen der Chromosomen, die in der Regel mit Chromosomenbrüchen einhergehen (Tariverdian et al. 2006). Das plazentare Mosaik tritt am häufigsten in Form von autosomalen Trisomien auf. Ebenso können aber auch strukturelle Chromosomenveränderungen, Polyploidien oder Monosomien auftreten (Mikkelsen et al. 1987).

1.3 Uniparentale Disomie

Das Phänomen der Uniparentalen Disomie spielt in der Pränatalmedizin und speziell bei den plazentaren Mosaiken eine wichtige Rolle (Wegner et al. 2011), auf die im Folgenden eingegangen werden soll. Bei der Uniparentalen Disomie handelt es sich um die Herkunft eines Chromosomenpaars von nur einem Elternteil (Engel 1980). Je nachdem welches Chromosom betroffen ist, kann die Störung zu folgenden Syndromen führen: das Prader-Willi-Syndrom (maternale UPD 15), das Angelman-Syndrom (paternale UPD 15), das Silver-Russell-Syndrom (maternale UPD 7), das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (maternale UPD 11p) und einem transienten neonatalen Diabetes Mellitus (paternale UPD 6) (Engel et al. 2002). Eine praktische Bedeutung hat die UPD-Diagnostik auch im Rahmen der Pränataldiagnostik, wenn z. B. in der Chorionzottenbiopsie eine Mosaik-Trisomie der Chromosomen 6, 7, 11, 14, 15 16 und 20 vorliegt (Kotzot 2002). In diesem Fall muss untersucht werden, ob beim Ungeborenen beispielsweise durch eine *Trisomie-Korrektur* (trisomic rescue) eine UPD entstanden ist (Robinson 2000).

1.4 Ersttrimesterscreening

Das ETS ist eine nicht-invasive Untersuchung für fetale Aneuploidien, die zwischen der 11+0 und 13+6 SSW durchgeführt wird. Anhand der sonographisch gemessenen fetalen Nackentransparenz und der mütterlichen Serumhormone β -hCG und PAPP-A erfolgt mittels eines Risikokalkulationsprogrammes der *Fetal Medicine Foundation London* die individuelle Risikoberechnung für die häufigsten Chromosomenaberrationen (Nicolaidis 2004a). Bei pathologischen Befunden im ETS wird die schwangere Patientin über eine weiterführende Diagnostik in Form einer Chorionzottenbiopsie oder einer Fruchtwasseruntersuchung aufgeklärt. Aufgrund des immensen Fortschritts auf dem Gebiet des ETS sind routinemäßige Chorionzottenbiopsien oder Fruchtwasseruntersuchungen, die mit einer erhöhten Fehlgeburtenrate assoziiert sind, in der Pränatalmedizin heutzutage seltener geworden (Nicolaidis 2005).

1.4.1 Mütterliche Serumhormone PAPP-A und β -hCG

Das freie β -hCG und PAPP-A sind Produkte der Plazenta und geben indirekt Auskunft über die Funktion und Entwicklung der Plazenta in der Frühschwangerschaft (Hay 1988, Brambati et al. 1993). PAPP-A spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des fetalen Wachstums. Es ist eine Protease für IGF-bindende Proteine und wird im Trophoblasten gebildet. Es reguliert die IGF-Aktivität, indem es die Bindungsproteine IGFBP-4 und -5 hemmt. So erhöht sich der Spiegel an freiem IGF-I und IGF-II, die beide eine Schlüsselrolle im fetalen Wachstumsprozess spielen (Smith et al. 2002). Niedrige PAPP-A-Werte werden mit jenen Problemen in der Schwangerschaft assoziiert, die durch eine abnorme Einnistung des Trophoblasten verbunden sind, z. B. Präeklampsie oder Störungen im fetalen Wachstum. Außerdem wird ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer utero-plazentaren Dysfunktion, intrauteriner Wachstumsrestriktion im zweiten und dritten Trimenon und Frühgeburtslichkeit beschrieben (Dugoff et al. 2004, Rissanen et al. 2006).

Das hCG ist ein durch den Trophoblasten produziertes Hormon, welches aus den beiden Untereinheiten α und β besteht (Hay 1988). Der für die pränatale Diagnostik bestimmte Parameter ist die freie β -Untereinheit des Proteins im Serum der Mutter. In unauffälligen Schwangerschaften erreichen die β -hCG-Werte ihr Maximum in der achten bis zehnten SSW und sinken danach wieder (Cacciatore et al. 1990).

Veränderte Konzentrationen an PAPP-A und freiem β -hCG sind mit fetalen Chromosomenaberrationen assoziiert. Beispielsweise ist bei einer fetalen Trisomie 21 häufig das β -hCG erhöht und PAPP-A erniedrigt (Spencer et al. 1999, 2000). Bei einer fetalen Trisomie 18 und 13 sind sowohl β -hCG also auch PAPP-A stark erniedrigt (Brizot et al. 1994)

1.4.2 Nackentransparenzmessung

Entscheidend für die Durchführung der sonographischen Untersuchung als Teil des ETS ist eine Scheitel-Steiß-Länge (SSL) des Fötus, welche zwischen 45 und 84 mm betragen muss. Der optimale Zeitpunkt für die Durchführung des ETS liegt zwischen der 12+6 und 13+6 SSW und einer SSL von 60 mm. Feten mit Aneuploidien haben häufig eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich, diese gilt es in der Nackentransparenzmessung unter standardisierten Bedingungen zu erfassen (Malone et al. 2003). Das Risiko bezüglich der häufigsten Chromosomenanomalien – zu denen die Trisomien 13, 18 und 21 gehören – kann mit dieser Methode abgeschätzt werden (Snijders et al. 1998) und betroffene Feten können mit einer fünfprozentigen falsch-positiven Rate zu 90 % identifiziert werden (Nicolaidis et al. 2004b).

1.5 Zytogenetische Diagnostik

Die invasive humangenetische Pränataldiagnostik umfasst die Entnahme und Analyse von Fruchtwasserzellen, Chorionzotten oder Fetalblut. Es können zytogenetische, molekularzytogenetische, molekulargenetische oder biochemische Analysen durchgeführt werden. Die Chromosomenanalyse erlaubt die Betrachtung des gesamten Genoms mittels Lichtmikroskop (Wegner et al. 2011).

Die Diagnostik an Chorionzotten erfolgt zwischen der 11+0 und 13+6 SSW. Es werden in der Regel 10 bis 20 mg Chorionzotten transabdominell unter Ultraschallkontrolle entnommen. Die gewonnenen Chorionzotten sind extraembryonalen Ursprungs und setzen sich aus drei Schichten zusammen, wovon zwei für die zytogenetische Diagnostik von Bedeutung sind. Die Chromosomenanalyse der Zellen des Zytotrophoblasts wird als Kurzzeitkultur bezeichnet, die Langzeitkultur beinhaltet die Analyse der Zellen des mesenchymalen Kerns. Durch die Langzeitkultivierung der Chorionzotten, die in der Regel 4 bis 14 Tage dauert (Wegner et al. 2011), ist es möglich strukturelle Chromosomenaberrationen, die durch Chromosomenbrüche entstehen zu detektieren (Tariverdian et al. 2006).

Für die zytogenetische Analyse an Fruchtwasserzellen werden im Rahmen einer Amniozentese um die 16. SSW 10 bis 20 ml Fruchtwasser entnommen und mindestens zwei, bei Verdacht des Vorliegens eines Mosaiks sogar drei, unabhängige Kulturen angelegt. Die Zellkultivierung erfolgt über 8 bis 14 Tage. Im Rahmen einer konventionellen Chromosomenanalyse können durch eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an den Interphasekernen der nicht kultivierten Amnionzellen innerhalb von 24 Stunden die häufigsten Aneuploidien (Trisomie 13, 18, 21) nachgewiesen werden.

Im Rahmen einer Chordozentese kann die Nabelvene ab der 18. SSW an der Plazentaansatzstelle punktiert und fetale Lymphozyten gewonnen werden. Indikation besteht bei einem suspekten Ultraschallbefund oder einem unklaren zytogenetischen Befund in der CVS oder AC. Auch hier kann eine molekular-zytogenetische Untersuchung an nicht kultivierten fetalen Lymphozyten erfolgen.

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

In zahlreichen Veröffentlichungen auf dem Gebiet der plazentaren Mosaikie wurden in den letzten Jahrzehnten die Folgen dieser Störung beschrieben. Wissenschaftliche Erkenntnisse sprechen dafür, dass es infolge einer gestörten Plazentafunktion zu schweren intrauterinen Wachstumsverzögerungen (IUGR) (Miura et al. 2006), zu Aborten oder perinataler Morbidität kommen kann (Breed et al. 1991). Allerdings verlaufen viele von plazentaren Mosaiken betroffene Schwangerschaften unauffällig (Kalousek et al. 1994).

Mit der vorliegenden retrospektiven Analyse soll die klinische Bedeutung chromosomaler Mosaikie für den Verlauf und den Ausgang der Schwangerschaft untersucht werden. Die erhobenen chromosomalen Befunde werden mit dem Schwangerschaftsverlauf, den Ergebnissen durchgeführter Sonographien und Dopplersonographien, den Laborparametern aus dem ETS und der postpartalen Entwicklung der Neugeborenen verglichen.

2 Material und Methoden

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden die Befunde der Chromosomenanalyse, die am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, an Chorionzotten, Amnionzellen und Nabelschnurblut (NSB) bei Schwangeren, die an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Kiel eine invasive Pränataldiagnostik durchführen ließen, analysiert. Die Ergebnisse wurden mit den klinischen und anamnestischen Charakteristiken verglichen, die in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe erhoben wurden.

Aus allen zwischen Januar 2000 und März 2011 durchgeführten Analysen wurden alle chromosomalen Mosaik identifiziert und mit den Ergebnissen des ETS sowie dem klinischen Verlauf der Schwangerschaft korreliert.

Ausgangspunkt waren insgesamt 7902 Chromosomenanalysen aus Chorionzottenbiopsien, Amnionzellen oder NBS, die auf Wunsch und mit Einverständnis der Patientinnen durchgeführt wurden.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswertepopulation

Im Folgenden werden die Definitionen von Klonalität, *echtem* Mosaik, maternaler Kontamination, Pseudomosaik und Einzelzellaberrationen gegeben, die maßgeblich für den Einschluss bzw. Ausschluss in die Auswertekohorte waren. Es wurden diejenigen chromosomalen Störungen berücksichtigt, die für den Feten repräsentativ sind.

Chromosomale Veränderungen werden als klonal definiert, wenn ein und dasselbe Chromosom in mindestens zwei Metaphasen zusätzlich vorhanden oder eine strukturelle Chromosomenaberration in mindestens zwei Metaphasen nachweisbar ist. Des Weiteren wird eine Monosomie als klonal bewertet, wenn ein Chromosom in mindestens drei Metaphasen fehlt (Shaffer et al. 2009).

Bei Vorhandensein von mindestens zwei chromosomal unterschiedlichen Zelllinien in fetalem oder plazentarem Gewebe wird ein Mosaik als *echtes* Mosaik definiert. Als Mosaik wird in diesem Kontext ebenso definiert, wenn in einem der genannten Gewebe zwar für alle

Metaphasen derselbe Karyotyp erstellt wurde, aber in einem anderen Gewebe in allen Metaphasen durchgehend ein diskrepanter Karyotyp erhoben wurde; zum Beispiel ein aberranter Karyotyp in allen Metaphasen einer direktpräparierten Chorionzottenbiopsie und ein normaler Karyotyp in allen Metaphasen der kultivierten Chorionzotten.

Bei *echten* Mosaiken unterscheidet man zwischen Mosaiken, die in Amnionzellkulturen gefunden wurden und Mosaiken, die in der Plazenta gefunden wurden. Häufig lässt sich ein in Amnionzellen diagnostizierter Mosaikbefund auch beim Fötus nachweisen. Er beweist aber keineswegs eine abnorme Zelllinie beim Fötus. Mosaikbefunde in der Plazenta lassen sich in den meisten Fällen nicht beim Fötus bestätigen und sind entsprechend auf die Plazenta beschränkt. Für die vorliegende Arbeit sind die Mosaik von weiterer Bedeutung, welche unter den klonalen Aberrationen gefunden wurden (s. Abbildung 1).

Als maternale Kontamination wird der Nachweis von Metaphasen mit einem regelrechten weiblichen Chromosomensatz neben Metaphasen mit einem männlichen Chromosomensatz definiert. Hierbei handelt es sich um Fälle, bei denen es zu einer Beimengung mütterlicher Zellen gekommen ist. Diese werden im Patientenkollektiv nicht berücksichtigt.

Ein sogenanntes Pseudomosaik liegt vor, wenn mehr als eine aberrante Zelle in nur einer Kolonie/Kultur gefunden wurde (Aichinger et al. 2008, Wegner et al. 2011, Sohn et al. 2013). Pseudomosaik sind in der Regel Kulturartefakte und werden deshalb aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Als Einzelzellaberration wird eine chromosomale Veränderung in nur einer einzelnen Zelle bezeichnet. Diese ist ein weiteres Ausschlusskriterium für die Auswertepopulation.

2.2 Datenerhebung

In der vorliegenden Studie wurden zytogenetische Befunde des Instituts für Humangenetik in Kiel gesammelt, die ein chromosomales Mosaik aufwiesen. Zu der Auswertepopulation wurden weitere Befunde der Follow-up-Untersuchungen des Instituts recherchiert und ergänzt. Im Anschluss erfolgte eine Erfassung von Daten aus dem klinischen Dokumentationssystem der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Kiel, um die Auswertepopulation mit relevanten klinischen Patientendaten und Untersuchungen zu vervollständigen. Im Folgenden soll zunächst die Methodik der zytogenetischen und

sonographischen Untersuchungen beschrieben werden. Abschließend wird die Datenerhebung für diese Studie erläutert.

2.2.1 Sonographische Untersuchungen

Schwangeren Frauen werden in Deutschland nach den Mutterschaftsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses mindestens drei Ultraschalluntersuchungen angeboten. Werden pathologische Befunde diagnostiziert, so sind in der Schwangerschaft und nach der Entbindung weitere Kontrollen notwendig (§ 24 SGB V). Besteht der mütterliche Wunsch einer genaueren Abklärung, so haben sich die nicht-invasiven Methoden, zu der auch das ETS zählt, im letzten Jahrzehnt aufgrund ihres hohen prädiktiven Wertes und fehlendem Risiko einer Fehlgeburt bewährt.

Die in der Studie vorliegenden sonographischen Daten wurden von Untersuchern der *Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin* der Stufe II erhoben und mit der Software ViewPoint-Pia Fetal Database Software von GE Healthcare (Chalfont St Giles, Großbritannien) dokumentiert.

In der Feindiagnostik erfolgten ausführliche biometrische und sonoanatomische Untersuchungen entsprechend den aktualisierten *Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik* (Merz et al. 2012). Die Risikobewertung für das ETS erfolgt computergestützt nach Kriterien der *Fetal Medicine Foundation London* anhand eines Kalkulationsprogramms, das in die *Fetal Database* der Fa. Viewpoint integriert ist. Die Konzentrationen für PAPP-A und β -hCG werden mit dem Brahms-Kryptor-System ermittelt. Die Konzentrationen von β -hCG und PAPP-A werden als *multiple of the median* (MoM) angegeben.

Die sonographischen Untersuchungen wurden mit dem ATL HDi 8000 sono CT, Philips iu 22 (Koninklijke Philips N. V., Amsterdam, Niederlande) oder dem GE Voluson E8 (GE Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien) durchgeführt.

Die werdenden Eltern wurden gemäß den Mutterschaftsrichtlinien über Ziele, Inhalte sowie Grenzen der Sonographie aufgeklärt und im Anschluss bezüglich der Auffälligkeiten beraten (§ 24 SGB V). Ergab sich die Indikation und der Wunsch einer weiterführenden invasiven

Diagnostik, so erfolgte die Karyotypisierung mittels zytogenetischer Analysen am Institut für Humangenetik, UKSH, Campus Kiel.

2.2.2 Zytogenetische Analysen

In dieser Arbeit erfolgte die prä- und postnatale Chromosomendiagnostik des Studienkollektivs an Chorionzotten, Fruchtwasser, NBS nach standardisierten Methoden (Wegner 1999). Aus den nativen Chorionzotten wurde routinemäßig eine Direktpräparation und eine Langzeitkultur erstellt. Falls vorhanden, wurden mindestens 15 Metaphasen analysiert. Sollte pränatal ein Ausschluss eines Mosaiks erfolgen, so wurden aus zwei unabhängigen Primärkulturen 30 Mitosen ausgewertet und fünf karyotypisiert (Hsu et al. 1997). Bestand der Verdacht eines Mosaiks in der Direktpräparation, so wurde das Ergebnis der Langzeitkultur abgewartet und gegebenenfalls durch eine Chromosomenanalyse an Amnionzellen validiert und in diesem Fall nach Möglichkeit drei unabhängige Kulturen angelegt. Die Zellkultivierung und die Chromosomenpräparation erfolgte mit den Media (BIO-AMF: Fa. Biological Industries, Beit Haemek, Israel; C-PlusA/AmnioMax: Fa. Live Technologies, Carlsbad, USA; Amniogrowth: Fa. Cytogen, Sinn, Germany). Der Karyotyp wurde nach ISCN (Shaffer et al. 2009) angefertigt. Bei den beteiligten Chromosomen 7, 11, 14 und 15 wurde nach Möglichkeit eine UPD-Testung vorgenommen (Kotzot 2008).

Ergaben sich, gemäß §2a des Schwangerenkonfliktgesetzes, durch „Ergebnisse von pränataldiagnostischen Maßnahmen dringende Gründe für die Annahme, dass die körperliche oder geistige Gesundheit des Kindes geschädigt ist“, so erfolgte eine Beratung und Aufklärung durch das Institut für Humangenetik (Bundesministerium der Justiz 2009). Bestand der mütterliche Wunsch eines induzierten Aborts, so wurde eine Ethikkommission einberufen. Bei Fortsetzung der Schwangerschaft wurde eng mit der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UKSH, Campus Kiel zusammengearbeitet.

2.2.3 Rekrutierung der relevanten Schwangerschaften

Für die Rekrutierung der relevanten Schwangerschaften (s. Abbildung 1, Eckmann-Scholz et al. 2012) galt es die vorangegangenen Ein- und Ausschlusskriterien zu berücksichtigen. Von den 7902 Proben wiesen 6700 einen unauffälligen durchgehend fetalen weiblichen oder männlichen Karyotyp auf, d. h. 46,XX oder 46,XY. Diese waren von vornherein für diese Studie nicht von Bedeutung. Hingegen waren 1202 der vorliegenden Befunde auffällig, unter

denen 192 pathologische Karyotypen gefunden wurden. Dabei handelte es sich um durchgehende chromosomale Störungen, wie z. B. Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21 sowie Aberrationen der Gonosomen. In 941 Fällen konnte die Chromosomenstörung in nur einer Zelle gefunden werden und wurde aus diesem Grund als Einzelzellaberration eingestuft. Bei 69 Befunden handelte es sich um klonale Veränderungen, die es genauer zu untersuchen galt. Von diesen konnten 19 Chorionzottenbiopsate als maternale Kontamination eingestuft werden und wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zehn weitere Fälle wurden aufgrund eines Pseudomosaiks ausgeschlossen. Insgesamt lag somit in 40 Fällen ein Mosaik vor.

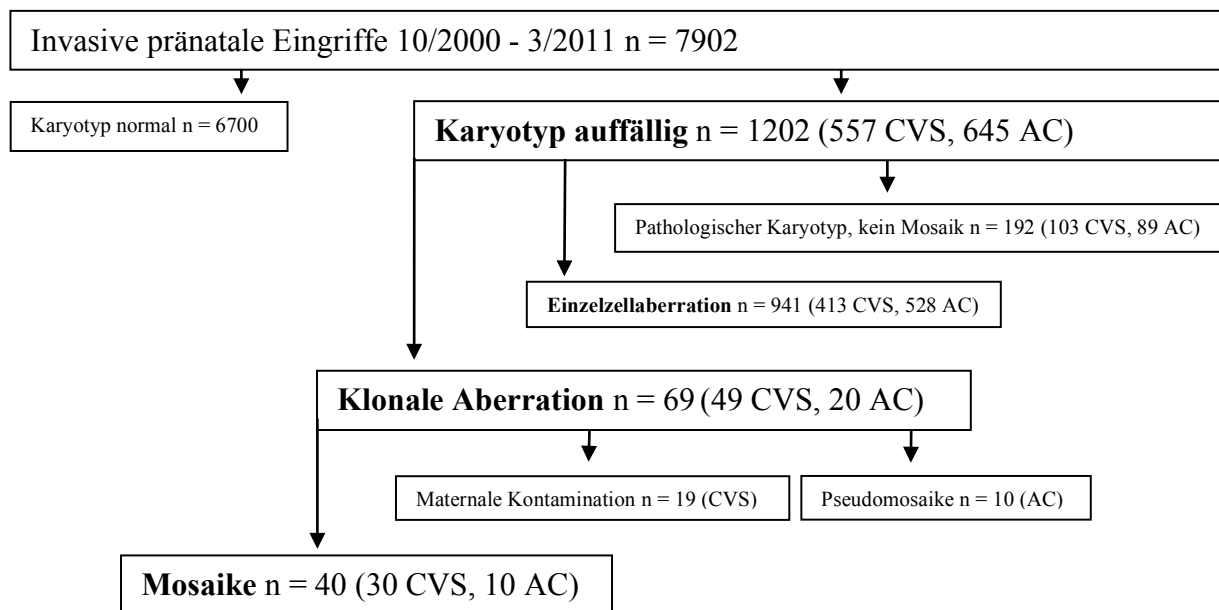


Abbildung 1 Übersicht über die Rekrutierung der Auswertepopulation

2.2.4 Klinische Patientendaten

Die in Tabelle 1 dargestellten anamnestischen und klinischen Daten wurden für die vorliegende Studie erhoben. Bei allen Schwangeren wurde vor der sonographischen und zytogenetischen Untersuchung eine gründliche gynäkologische und geburtshilfliche Anamnese vorgenommen. Außerdem wurde eine Familienanamnese bzgl. genetischer Erkrankungen durchgeführt. Unvollständige Patientenakten wurden anhand der Daten in den klinischen Dokumentationssystemen ViewPoint, ORBIS (Agfa Health Care, Morsel, Belgien) und OS-EPA (optimal systems GmbH, Berlin, Deutschland) recherchiert. Weiterhin fehlende Angaben wurden in den Archiven der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie der Klinik für Allgemeine Pädiatrie gesucht. Wurde ein induzierter Abort

vorgenommen oder verstarb der Fetus intrauterin, so wurden die Daten aus den Berichten des Instituts für Pathologie entnommen.

Tabelle 1 Relevante Parameter

Mütterliche Faktoren	
	Alter
	Gravida/Para
	Nikotinkonsum
	Body-Mass-Index
	Indikation für pränatale Diagnostik
	Schwangerschaftsdauer
	Familienanamnese
Ersttrimesterscreening	
	β-hCG
	PAPP-A
	Nackentransparenz
Fetale Faktoren	
	Outcome
	APGAR

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Computerprogramm SPSS 13.0 für Microsoft Windows. Es wurde der Zusammenhang zwischen den PAPP-A-Werten und dem Geburtsgewicht statistisch ausgewertet. Der Zusammenhang zwischen PAPP-A und dem Geburtsgewicht wurde mittels einer einseitigen nichtparametrischen Varianzanalyse untersucht. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p < 0,5$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Mit dieser Arbeit wurde die klinische Bedeutung von chromosomalen Mosaiken in der Pränataldiagnostik untersucht. Aus einer Datenbank des Instituts für Humangenetik, UKSH, Campus Kiel wurden alle pränatalen Befunde mit klonalen Aberrationen aus den Jahren 2000 bis 2011 extrahiert. Die Mosaik wurden reevaluiert und mit klinischen Daten der Patientinnen ergänzt.

Das Ziel der monozentrischen Studie war die Untersuchung des Outcomes der Schwangerschaften mit einem in der Pränataldiagnostik detektierten chromosomalen Mosaik. Außerdem sollten Schwangerschaften mit Mosaiken, bei denen Serumparameter vorhanden waren, hinsichtlich einer Korrelation zwischen den β -hCG-/PAPP-A-Werten und dem Schwangerschaftsausgang untersucht werden.

Zunächst wird auf die zytogenetischen Befunde eingegangen, welche anschließend durch die anamnestischen Daten ergänzt werden. Die klinischen Untersuchungen schließen den Ergebnisteil ab.

3.1 Zytogenetische Befunde der relevanten Schwangerschaften

3.1.1 Klassifizierung der Mosaik

Die retrospektive Studie an pränatalen Befunden, die in dem Zeitraum zwischen Januar 2000 und März 2011 erhoben wurden, zeigte 40 Schwangerschaften mit einem chromosomalen Mosaik. Die Ergebnisse mit den klinischen Daten sind im Anhang (s. Seite 49) dieser Arbeit zusammengefasst. Von den 40 chromosomalen Mosaiken wurden 21 Fälle als CPM identifiziert. Hier wurden zwei klonale Zelllinien gefunden. Die zytogenetische Follow-up-Untersuchung zeigte einen unauffälligen Befund. Unter den 21 Fällen eines CPM fanden sich gemäß Toutain et al. (2010) sechs vom Typ I, neun vom Typ II und sechs vom Typ III (s. Abbildung 2, Eckmann-Scholz et al. 2012). Zehn weitere Fälle wurden als *echte* Mosaik klassifiziert: davon sechs als *echte* Mosaik, weil der aberrante Klon in Amnionzellen gefunden wurde. Vier weitere Fälle wurden als *echtes* Mosaik eingestuft, weil die aberrante Zelllinie zusätzlich in einem weiteren Gewebe gefunden wurde. In neun Fällen konnte nicht zwischen *echtem* und plazentarem Mosaik unterschieden werden.

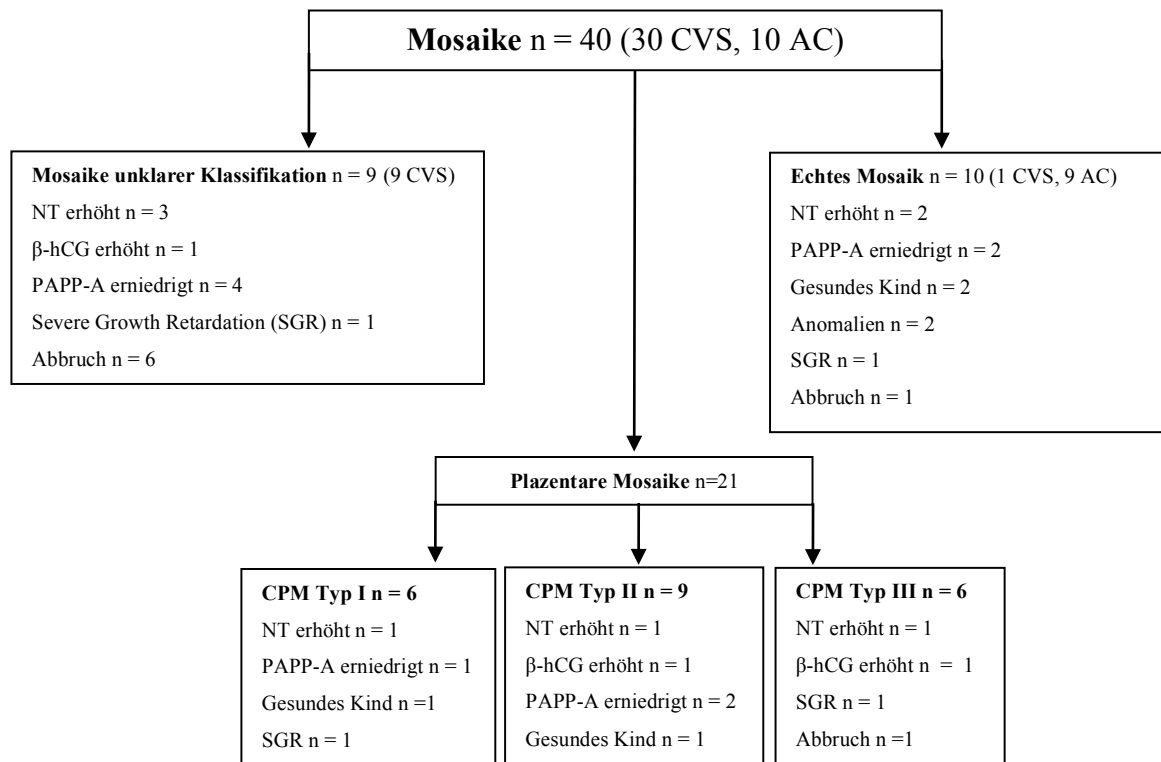


Abbildung 2 Chromosomale Mosaik

In sechs Fällen ließ sich das Mosaik in der Direktpräparation an Chorionzotten nachweisen und konnte in keinem weiteren Medium (Langzeitkultur, kultivierte Amnionzellen, Blut des Neugeborenen) bestätigt werden (s. Tabelle 2). In allen Fällen lieferte das Ergebnis der Langzeitkultur an Chorionzotten einen unauffälligen männlichen oder weiblichen Karyotyp.

Tabelle 2 Confined Placental Mosaicism Typ I der Auswertepopulation

SS	CVS DP	CVS LK	Kultivierte Amnionzellen	Blut des Neugeborenen
6	mos 45,XY,der(15;21)(q10;q10)[4]/46,XY[11]	46,XY[54]	46,XY[40]	k. A.
9	mos 47,XY,+7[2]/46,XY[12]. nuc ish 7(CEP7x3)[27/50]	46,XY[60]	46,XY[19]. nuc ish 7(CEP7 x3)[3/200]	k. A.
12	mos 48,XY,+7,+20[19]/47,XY,+20[3]	46,XY[80]	46,XY[43]	k. A.
14	mos 47,XX,+13[4]/46,XX[17]. nuc ish 13(LSI13q14x3)[10/90]	46,XX[27]	46,XX[20]	k. A.
17	mos 47,XY,+18[7]/46,XY[4]. nuc ish 18(CEP18x2)[100]	46,XY[17]	46,XY[30]	k. A.
34	45,X[18]. nuc ish X(CEPXx1), Y(CEPYx0)[100]	46,XX[32]	k. A.	46,XX[50]

SS: Ziffer der Schwangerschaft, CVS DP: Direktpräparation der Chorionzottenbiopsie, CVS LK: Langzeitkultur der Chorionzottenbiopsie

In fünf Fällen erfolgte innerhalb der Schwangerschaft eine zytogenetische Follow-up-Untersuchung im Rahmen einer Fruchtwasseruntersuchung anhand von kultivierten Amnionzellen, die einen unauffälligen Befund zeigten. In einem Fall ließ die Patientin den

pränatal auffällig erhobenen Befund an direktpräparierten Chorionzotten postpartal an Blut des Neugeborenen verifizieren. Es fand sich ein regelrechter Karyotyp 46,XX.

Es wurden neun Fälle eines plazentaren Mosaiks als CPM Typ II eingestuft (s. Tabelle 3). Hierbei handelt es sich um Mosaik, die in der Langzeitkultur an Chorionzotten nachgewiesen wurden, der Befund der Direktpräparation ergab einen durchgehend männlichen oder weiblichen Karyotyp. In allen Fällen erfolgte eine zytogenetische Untersuchung an kultivierten Amnionzellen, die einen unauffälligen Befund lieferte. In einem Fall wurde der Mosaikstatus postpartal in der Langzeitkultur an Chorionzotten erhoben (SS 35).

Tabelle 3 Confined Placental Mosaicism Typ II der Auswertepopulation

SS	CVS DP	CVS LK	Kultivierte Amnionzellen	Plazenta postpartal
3	46,XY[15]	mos 47,XY,+mar[2]/46,XY[38]	46,XY[15]	k. A.
5	46,XX[14]	mos 45,XX,der(15;22)(q10;q10)[10]/46,XX[17]	46,XX[50]	k. A.
11	46,XY[16]	mos 47,XY,+7[19]/46,XY[31]	46,XY[33]	k. A.
13	46,XX[15]	mos 47,XX,+8[5]/46,XX[27]	46,XX[15]	k. A.
19	46,XY[18]	mos 47,XY,+20[7]/46,XY[14]	46,XY[44]	k. A.
29	46,XX[15]	mos 45,X[5]/46,XX[26]	46,XX[35]	k. A.
33	46,XY[11]	mos 45,X[5]/46,XY[20]	46,XY[30]	k. A.
35	k. A.	k. A.	46,XX[16]	LK: mos 45,X[6]/46,XX[17]
39	46,XX[14]	mos 45,X[3]/46,XX[47]	46,XX[50]	k. A.

SS: Ziffer der Schwangerschaft, CVS DP: Direktpräparation der Chorionzottenbiopsie, CVS LK: Langzeitkultur der Chorionzottenbiopsie

Es fanden sich fünf Mosaik, die pränatal als CPM Typ III eingestuft werden konnten (s. Tabelle 4). Hier wurde der Mosaikstatus sowohl in der Direktpräparation als auch in der Langzeitkultur festgestellt. In einem weiteren Fall (SS 16) erfolgte die Probenentnahme postpartal, da sich die Patientin zu einem Zeitpunkt vorstellte, an dem eine Amniozentese zielführender erschien. Diese Untersuchung zeigte einen unauffälligen männlichen Karyotyp. Der Fötus war jedoch schwer wachstumsretardiert und die mögliche Ursache sah man in einem plazentaren Mosaik begründet. Aus diesem Grund folgte postpartal eine zytogenetische Analyse an der Plazenta. Die Biopsate von vier unterschiedlichen Stellen (s. Tabelle 5: *Untersuchungsbefund*) zeigten, dass die Aberration im lateralen Teil der Plazenta zu 9 %, 73 % und 71 % gefunden wurde. Beim erstgenannten Befund handelt es sich um ein Mosaik aus Zellen eines männlichen Chromosomensatzes mit Trisomie 16 und mütterlichen Zellen. In der Eihaut wurde ein regelrechter männlicher Karyotyp nachgewiesen, die Anzahl der aberranten Zellen mit 3 % lag unterhalb der Nachweisgrenze (s. Tabelle 5). Die zytogenetische

Untersuchung an kultivierten Amnionzellen in der Schwangerschaft lieferte keinen pathologischen Befund (s. Tabelle 4).

Tabelle 4 Confined Placental Mosaicism Typ III der Auswertepopulation

SS	CVS DP	CVS LK	Kultivierte Amnionzellen	Plazenta postpartal
10	47,XY,+7[14]	47,XY,+7[12]	46,XY[19]	k. A.
15	47,XX,+15[12]	47,XX,+15[19]	46,XX[35]	k. A.
16	k. A.	k. A.	46,XY[19]	DP: 47,XY,+16[20] LK: 47,XY,+16[4]
23	mos 47,XY,+21[13]/46,XY[14]	mos 47,XY,+21[6]/ 46,XY[6]	46,XY[34]. nuc ish 21(LSI21q22x3)[18/150]	k. A.
25	mos 92,XXXX[8]/46,XX[15]	mos 92,XXXX[3]/46,XX[12]	46,XX[32]	k. A.
36	mos 45,X[9]/47,XX,+10[2]/46, XX[4]. nuc ish X (CEPXX1) [57/145],10(CEP10x3[23/130]	mos 47,XX,+10[2]/46,XX[48]	46,XX[15]	k. A.

SS: Ziffer der Schwangerschaft, CVS DP: Direktpräparation der Chorionzottenbiopsie, CVS LK: Langzeitkultur der Chorionzottenbiopsie

Tabelle 5 Zytogenetische Untersuchung an der postpartalen Plazenta SS 16

Material	Plazenta lateral	Plazenta lateral	Plazenta lateral	Eihaut
Untersuchungsbefund	DP: 47,XY,+16[7] LK: 46,XX[6]	DP: - LK: 47,XY,+16[1]	DP: 47,XY,+16[13] LK: 47,XY,+16[3]	DP: - LK: 46,XY[6]
Anteil Trisomie 16	9 %	73 %	71 %	3 %

DP: Direktpräparation, LK: Langzeitkultur

Unter den 40 Patientinnen wiesen zehn Feten ein *echtes* Mosaik auf (s. Tabelle 6). Bei neun dieser Patientinnen konnte dies im Fruchtwasser festgestellt werden. Bei einer Patientin wurde der Mosaikstatus nach erfolgter Chorionzottenbiopsie erhoben und im weiteren Verlauf durch eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung an Fruchtwasser bestätigt (SS 24). In sechs Fällen konnte der aberrante Klon in Amnionzellen nachgewiesen werden und wurde als *echtes* Mosaik eingestuft. Dies geschah auch, wenn der Befund an NSB einen unauffälligen Karyotyp ergab, da Amnionzellen fetalen Ursprungs sind (Robinson et al. 2002). Vier weitere Fälle wurden als *echtes* Mosaik klassifiziert, da die aberrante Zelllinie in einem zweiten Gewebe bestätigt werden konnte (SS 4, SS 28, SS 31, SS 38).

Tabelle 6 *Echte* Mosaik

SS	CVS DP	CVS LK	Kultivierte Amnionzellen	NSB	Plazenta postpartal	Blut des Neugeborenen
1	k. A.	k. A.	mos 47,XY,+mar dn[3]/46,XY[49].ish der(15)(D15Z1+)	k. A.	k. A.	k. A.
2	k. A.	k. A.	mos 47,XX,+mar dn[3]/46,XX[26]	46,XX[100]	k. A.	k. A.
4	k. A.	k. A.	mos 47,XX,+der(18)del(18)(p11?)del(18)(q11?)dn[12]/46,XX[14]	k. A.	k. A.	mos 47,XX,+der(18) del(18)(p11?) del(18)(q11?)dn[11]/46,XX[39]
7	k. A.	k. A.	mos 46,XX,der(14)t(14;14)(p12;q32)[2]/46,XX[23]	nuc ish 14 (LS114q11x2) [70/70]	k. A.	46,XX[50]
20	k. A.	k. A.	mos 47,XY,+20[10]/46,XY[27]	46,XY[50]	k. A.	k. A.
24	mos 47,XY,+21[13]/46,XY[14]	47,XY,+21[22]	nuc ish 21(LS121q22x3)[54/63]	k. A.	k. A.	k. A.
28	k. A.	k. A.	mos 46,XX,del(1)(q21)[2]/46,XX[48]	k. A.	k. A.	46,XX[5]. Ish 1q21 (LS11q21x2) [45]. nuc ish 1 LS11q21x2[250]
31	k. A.	k. A.	mos 45,X[5]/46,XY[25]	k. A.	46,XY[30]	nuc ish X[CEPXx1], Y[CEPYx0][20/100]
38	k. A.	k. A.	mos 45,X[32]/47,XXX[3]	k. A.	k. A.	mos 45,X[80]/ 47,XXX[18]
40	k. A.	k. A.	mos 47,XXY[4]/46,XY[58]/46,XX[10]	k. A.	k. A.	46,XY[50]

SS: Ziffer der Schwangerschaft, CVS DP: Direktpräparation der Chorionzottenbiopsie, CVS LK: Langzeitkultur der Chorionzottenbiopsie, NSB: Nabelschnurblut

Neun Fälle konnten hinsichtlich des Mosaiks nicht klassifiziert werden (s. Tabelle 7). Hier wurde ein Mosaikstatus in einer Chorionzottenprobe erhoben, allerdings fehlte eine bestätigende Untersuchung dieses Befundes an einem weiteren Gewebe. In einem Fall wurde die Plazenta auf die pränatal diagnostizierte Chromosomenstörung untersucht. Es konnte die gleiche Aberration identifiziert werden (SS 8).

Tabelle 7 Unklare Klassifikation

SS	CVS DP	CVS LK	Plazenta postpartal
8	47,XX,+4[15]	mos 47,XX,+4[15]/46,XX[19]	47,XX,+4[15]
18	mos 47,XY,+20[4]/46,XY[12]	46,XY[46]	k. A.
21	mos 47,XY,+21[10]/46,XY[4]	47,XX,+21[18]	k. A.
22	mos 46,XY +21[1]/46,XY[4]. ish 21q22 (LS121q22x3)[2]	46,XY[24]	k. A.
26	46,XY[15]	mos 92,XXYY[25]/46,XY[15]	k. A.
27	69,XXX[10]	mos 69,XXX[10]/46,XX[5]	k. A.
30	45,X[17]	mos 45,X[15]/46,X,i(X)(q10)[10]	k. A.
32	mos 45,X[8]/46,XX.nuc ish X[CEPXx1][131/200]	46,XX[22]	k. A.
37	mos 45,X[3]/46,XX[27]	46,XX[59]	k. A.

SS: Ziffer der Schwangerschaft, CVS DP: Direktpräparation der Chorionzottenbiopsie, CVS LK: Langzeitkultur der Chorionzottenbiopsie

3.1.2 Art der Chromosomenaberration

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, können chromosomale Veränderungen numerisch oder strukturell sein, in seltenen Fällen treten diese Veränderungen gemeinsam auf. In der Stichprobe fanden sich 31 numerische, 3 strukturelle (davon 2 mit einer balancierten Anomalie) und 6 kombinierte Aberrationen. In Tabelle 8 werden die Chromosomenaberrationen nach der Art der Chromosomenstörung (betroffene Chromosomen, strukturell/numerisch) dargestellt.

Tabelle 8 Art der Chromosomenaberration

SS	Strukt.	Numer.	Balan.	Betroffene Chromosomen
29		x		Monosomie X
31		x		Monosomie X
32		x		Monosomie X
33		x		Monosomie X
34		x		Monosomie X
35		x		Monosomie X
37		x		Monosomie X
39		x		Monosomie X
36		x		Monosomie X, Trisomie 10
38		x		Monosomie X, Trisomie X
25		x		Tetraploidie
26		x		Tetraploidie
27		x		Triploidie
8		x		Trisomie 4
9		x		Trisomie 7
10		x		Trisomie 7
11		x		Trisomie 7
12		x		Trisomie 7, Trisomie 20
13		x		Trisomie 8
14		x		Trisomie 13
15		x		Trisomie 15
16		x		Trisomie 16
17		x		Trisomie 18
18		x		Trisomie 20
19		x		Trisomie 20
20		x		Trisomie 20
21		x		Trisomie 21
22		x		Trisomie 21
23		x		Trisomie 21
24		x		Trisomie 21
40		x		XXY
1	x	x		Markerchromosom
2	x	x		Markerchromosom
3	x	x		Markerchromosom
30	x	x		Monosomie X, Iso X
4	x	x		Markerchromosom
7	x	x		partielle Trisomie 14
28	x			del(1)(q21)
6	x		x	der(15;21)
5	x		x	der(15;22)

SS: Ziffer der Schwangerschaft, Strukt.: Strukturelle Anomalie, Numer.: Numerische Anomalie, Balan.: Balancierte Anomalie, x: zutreffend

3.1.3 Diagnostik der Uniparentalen Disomie

Die Diagnostik bezüglich einer uniparentalen Disomie (s. Kapitel 1.3) erfolgte in neun SS. In zwei dieser neun Fälle wurden die Chromosomen 7, 11, 14, 15, 16, 20 untersucht, dabei handelt es sich um Fälle mit einer Trisomie 16 (SS 16) und einer Monosomie X (SS 35). In drei Fällen wurde das Chromosom 7 untersucht (SS 9, SS 10, SS 11), da die Patientinnen in einer Untersuchung ein Mosaik mit einer Trisomie 7 aufwiesen. In drei Fällen wurde das Chromosom 15 (SS 15, SS 1, SS 6) aufgrund einer Trisomie 15, eines Markerchromosoms und einer Translokation untersucht. In einem weiteren Fall erfolgte eine UPD-Diagnostik des Chromosoms 20, da eine Trisomie 20 aufgefallen war (SS 18). In sieben Fällen ergab die Testung eine biparentale Vererbung und in einem Fall eine maternale Disomie des

Chromosoms 15 (SS 15). Diese Chromosomenaberration entspricht dem klinischen Bild eines Prader-Willi-Syndroms.

Unter den 31 numerischen Aberrationen gab es eine Triploidie, eine Trisomie 4, eine gemischte Monosomie X/Trisomie X, ein Klinefelter-Mosaik, eine Trisomie 18, eine gemischte Monosomie X/Trisomie 10, acht Fälle einer Monosomie X, vier Fälle mit einer Trisomie 21, drei Fälle mit einer Trisomie 20, eine Trisomie 15, eine Trisomie 16, eine Trisomie 8, zwei Fälle einer Tetraploidie, eine gemischte Trisomie 7/Trisomie 20, drei Fälle einer Trisomie 7 und eine Trisomie 13. Unter den sowohl numerisch als auch strukturellen Veränderungen fanden sich eine Monosomie X/Iso X, eine partielle Trisomie 18, eine partielle Trisomie 14, drei Markerchromosome. Unter den strukturellen Chromosomenaberrationen fanden sich eine Deletion und zwei balancierte Translokationen. Bei Translokationen kommt es zu einem Austausch zweier Segmente zwischen zwei Chromosomen. Die Translokationen können balanciert sein, dann kommt es zu keinem Verlust oder Zugewinn genetischen Materials (Betts et al. 2001).

3.1.4 Zytogenetische Follow-up-Untersuchungen

In elf Fällen erfolgte postnatal ein Follow-up des pränatal auffällig erhobenen Befundes. Bei SS 38 wurde pränatal in der Fruchtwasseruntersuchung ein Mosaik mit einer gemischten Monosomie X/Trisomie X diagnostiziert. Postnatal wurde eine Blutprobe des Neugeborenen entnommen und die gleiche Aberration gefunden.

Ein bei SS 2 in der Amniozentese diagnostiziertes Mosaik mit einem Markerchromosom konnte in der Nabelschnurblut-Analyse nicht gefunden werden. Es handelte sich um ein verändertes Chromosom, dessen Herkunft man nicht identifizieren konnte.

In der SS 31, bei der vorgeburtlich ein Mosaikbefund in den Amnionzellen diagnostiziert wurde, wurde postpartal sowohl die Plazenta als auch das Blut des Neugeborenen untersucht. In der Plazenta wurde der Mosaikstatus nicht bestätigt. Im Blut des Neugeborenen wurde die Chromosomenaberration durch eine FISH-Untersuchung nachgewiesen.

Bei SS 16 erfolgte eine Fruchtwasseruntersuchung, die einen unauffälligen männlichen Karyotyp ergeben hatte. Durch die fortgeschrittene Schwangerschaft bei der Vorstellung in

der Ambulanz erfolgte postpartal eine Untersuchung der Plazenta, in der ein Mosaik mit einer Trisomie 16 gefunden wurde.

Um einen ähnlichen Fall handelt es sich bei SS 35. Die durchgeführte Amniozentese lieferte einen unauffälligen Befund. Postpartal wurde die Plazenta untersucht und es konnte ein Mosaik mit einer Monosomie X diagnostiziert werden.

In SS 7, bei der pränatal eine partielle Trisomie 14 in der Fruchtwasseruntersuchung aufgefallen war, konnte dieser Befund ebenso postnatal im NBS detektiert werden, im Blut des Neugeborenen war dies nicht der Fall.

Eine strukturelle Chromosomenaberration wurde pränatal bei SS 28 gefunden, in der Blutuntersuchung am Neugeborenen wurde dieser Befund anhand einer FISH-Untersuchung bestätigt.

In einem weiteren Fall eines Markerchromosoms, das an Amnionzellen gefunden wurde, konnte dieser Befund anhand einer postpartalen Blutentnahme beim Säugling ebenso bestätigt werden (SS 4). Dieser Fall wurde bereits publiziert (Eckmann-Scholz et al. 2011).

Bei SS 34 zeigte die mit FISH analysierte Direktpräparation einen Mosaikstatus, postpartal konnte dieser Befund im Blut des Säuglings nicht bestätigt werden (s. Tabelle 2).

In SS 8 zeigte die Plazenta am Abort-Material denselben Mosaikbefund, der in der Chorionzottenbiopsie aufgefallen war (s. Tabelle 7).

Im letzten Fall (SS 40) wurde in der Fruchtwasseruntersuchung ein Klinefelter-Mosaik festgestellt, das sich postnatal in 50 untersuchten Mitosen nicht bestätigen ließ.

3.2 Anamnestische Daten und Indikationen

Die anamnestischen Daten der Patientinnen sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Indikationen für eine invasive Diagnostik in Form einer Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasseruntersuchung oder Fetalblutanalyse sind zu allen Patientinnen bekannt.

Sieben Patientinnen gaben an zu rauchen, vier Patientinnen verneinten dies. Bei den übrigen 29 Schwangerschaften gab es keine Angaben zum Raucherstatus.

Tabelle 9 Anamnestische Daten der Patientinnen

SS	Alter	Indikation für eine invasive Pränataldiagnostik	BMI	Raucher	Gravida/ Para
1	38	mütterliches Alter	25.8	k. A.	2/0
2	31	mütterlicher Wunsch	22.3	k. A.	6/5
3	37	mütterliches Alter	20	k. A.	1/0
4	38	mütterliches Alter	k. A.	k. A.	4/2
5	41	mütterliches Alter	21.9	k. A.	2/1
6	36	mütterliches Alter	25.4	k. A.	1/0
7	27	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch biochemische Analyse	25.6	k. A.	1/0
8	36	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch biochemische Analyse, mütterliches Alter	k. A.	k. A.	k. A.
9	42	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch erhöhte NT, mütterliches Alter	29.8	nein	3/1
10	39	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch erhöhte NT, mütterliches Alter	30.9	k. A.	3/2
11	36	mütterliches Alter	22.6	k. A.	4/2
12	34	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch biochemische Analyse	k. A.	nein	k. A.
13	35	Kind mit Entwicklungsverzögerung aus vorausgegangener SS, aufgrund Aneurysma der A. Cerebri, mütterliches Alter	21.2	k. A.	6/3
14	33	mütterlicher Wunsch	29	ja	3/2
15	40	mütterliches Alter	23.5	k. A.	5/3
16	39	β-hCG im ersten Trimenon erhöht, mütterliches Alter	22.6	k. A.	1/0
17	26	Mutter Trägerin Fragiles-X-Syndrom	k. A.	k. A.	3/1
18	43	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch biochemische Analyse, mütterliches Alter	25.8	k. A.	6/4
19	30	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch biochemische Analyse	29.8	k. A.	2/1
20	29	Kind mit Entwicklungsverzögerung aus vorausgegangener SS	33.8	k. A.	5/4
21	39	sonographisch: Hydrops, Risikoerhöhung durch erhöhte NT, mütterliches Alter	20	k. A.	2/1
22	35	Kind mit Mikrodeletion 22 aus vorausgegangener SS, NT erhöht, mütterliches Alter	k. A.	k. A.	2/1
23	34	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch biochemische Analyse	24.2	k. A.	3/2
24	30	ETS auffällig im Sinne einer erhöhten NT, sonographisch: AVSD	k. A.	k. A.	1/0
25	31	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch auffällige biochemische Analyse	21.3	ja	1/0
26	38	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch auffällige biochemische Analyse, mütterliches Alter	19.6	nein	1/0
27	31	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch erhöhte NT und Risikoerhöhung durch biochemische Analyse	28	ja	2/1
28	38	sonographisch: Nierenfehlbildung, mütterliches Alter	25.5	k. A.	4/2
29	36	Wachstumsretardierung in vorangegangener SS, ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch biochemische Analyse, mütterliches Alter	22		5/3
30	31	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch biochemische Analyse, multiple Suchtproblematik	16.7	ja	4/0
31	36	mütterliches Alter	20.2	k. A.	1/0
32	41	4 Kinder der Patientin sind an Neuronaler Ceroid-Lipofuszinose verstorben, Eltern heterozygot für diese Mutation, mütterliches Alter	24	k. A.	6/5
33	35	mütterliches Alter	k. A.	k. A.	2/1
34	37	mütterliches Alter	26	k. A.	2/1
35	35	β-hCG im ersten Trimenon erhöht, mütterliches Alter	24.9	k. A.	2/0
36	38	mütterliches Alter	23.8	ja	k. A.
37	43	mütterliches Alter	38.7	nein	6/5
38	31	ETS auffällig im Sinne einer Risikoerhöhung durch erhöhte NT und biochemische Analyse, ASD II	21.9	ja	3/2
39	38	fehlender Nasenbeinknochen, mütterliches Alter	28.7	ja	3/2
40	38	mütterliches Alter	31.2	k. A.	1/0

SS: Ziffer der Schwangerschaft, Alter: Mütterliches Alter zu Beginn der Schwangerschaft, BMI: Body-Mass-Index der Patientin zu Beginn der Schwangerschaft, Raucher: Angabe der Patientin bzgl. Raucherstatus

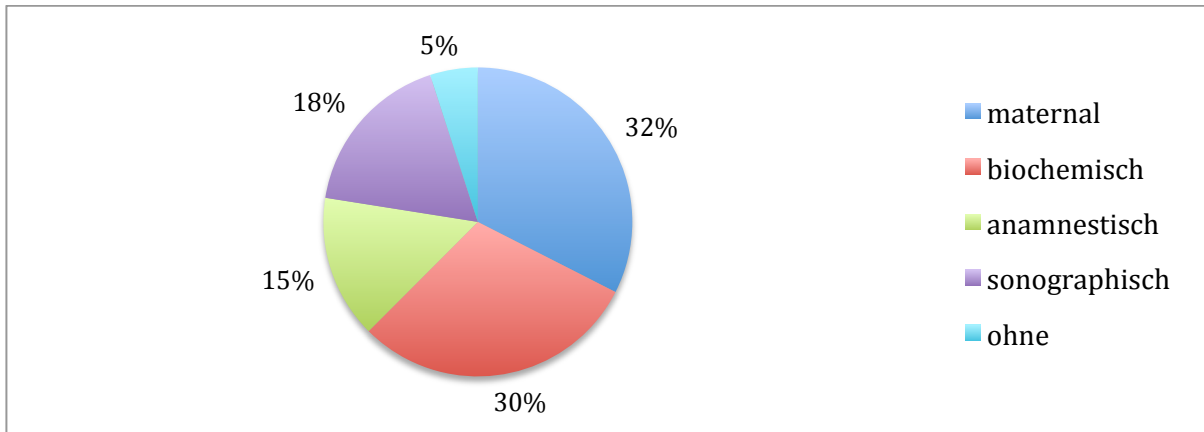
Zu Beginn ihrer Schwangerschaft waren 13 Patientinnen unter 35 Jahre alt. 27 Patientinnen waren über 35, bei denen es sich aufgrund des Alters um sogenannte *Risikoschwangerschaften* handelte (Hooke 1981). Der BMI der 40 Patientinnen war in 33 Fällen bekannt. 15 Patientinnen hatten einen BMI über 25 und waren demnach übergewichtig

(World Health Organization 2015). Zu 37 Patientinnen war die Anzahl der vorhergehenden Schwangerschaften bekannt, zu drei Patientinnen fehlten diese Angaben. In 13 Fällen war die Hauptindikation für eine invasive Diagnostik das mütterliche Alter (über 35 Jahre). Zwei Patientinnen wünschten die fetale Karyotypisierung ohne Angabe weiterer Gründe.

Bei sechs Patientinnen erfolgte aufgrund einer positiven Familienanamnese eine invasive Diagnostik. Eine Patientin war Trägerin eines Fragilen-X-Syndroms (SS 17), eine Patientin (SS 22) hatte aus einer vorangegangenen Schwangerschaft ein Kind mit einer Mikrodeletion 22, zwei Patientinnen (SS 25, SS 20) hatten aus vorangegangenen Schwangerschaften Kinder mit einer globalen Retardierung, eine Patientin und ihr Partner waren Anlageträger einer CLN2-Mutation (SS 32), vier Kinder dieser Frau sind an der daraus resultierenden Ceroidlipofuszinose verstorben. Bei einer Patientin ging aus einer vorausgegangenen Schwangerschaft ein Kind mit einer Wachstumsretardierung voraus (SS 29).

Bei 19 Patientinnen wurde aufgrund eines auffälligen ETS (mit Risikoerhöhung für Chromosomenaberrationen) eine invasive Diagnostik durchgeführt. Davon war bei vier Patientinnen eine erhöhte Nackentransparenz im ersten Trimenon der Schwangerschaft ausschlaggebend für die Entscheidung für eine invasive Diagnostik. Bei drei weiteren Patientinnen gab es sonographische Auffälligkeiten (SS 21, SS 28, SS 39). Bei zwölf Patientinnen wurde aufgrund von Auffälligkeiten in der Hormonanalyse eine invasive Diagnostik durchgeführt. In zwei Fällen handelte es sich um eine isolierte β -hCG-Erhöhung (SS 16, SS 35), in den weiteren Fällen um eine Risikoerhöhung für Aneuploidien durch Kombination der Werte β -hCG und PAPP-A nach dem Risikokalkulationsprogramm der *Fetal Medicine Foundation London*.

In Abbildung 3 sind die Hauptindikationen der Patientinnen für eine invasive Diagnostik in Form einer Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasseruntersuchung, Nabelschnurblutentnahme oder einer Untersuchung der postpartalen Plazenta dargestellt.



maternal: mütterliches Alter über 35, biochemisch: auffällige biochemische Analyse im ETS, anamnestic: positive Familienanalyse bzgl. genetischer Erkrankungen, sonographisch: erhöhte NT oder andere sonographische Auffälligkeiten, ohne: keine Indikation

Abbildung 3 Indikationen für die Diagnostik

3.3 Klinische Untersuchungsbefunde

3.3.1 Ultraschallbefunde

Zu 30 von 40 Patientinnen lagen Angaben zur Nackentransparenz vor (s. Tabelle 10). In acht von 30 Fällen war die Nackentransparenz größer als 2,5 mm. Darunter fanden sich zwei *echte* Mosaik (SS 24, SS 38), ein CPM Typ I (SS 9), ein CPM Typ II (SS 19), ein CPM Typ III (SS 10), und drei Mosaik unklarer Klassifikation (SS 22, SS 27, SS 21). In drei Fällen bestand ein Trisomie 21 Mosaik (SS 21, SS 22, SS 24) in zwei Fällen eine Trisomie 7 (SS 9, SS 10) und in jeweils einem Fall eine Monosomie X/Trisomie X (SS 38), ein Triploidie (SS 27) und ein Trisomie 20 Mosaik (SS 19).

Bei drei Patientinnen wurden in der sonographischen Untersuchung im Rahmen des ETS weitere Auffälligkeiten gefunden. Bei SS 38 (*Echtes Mosaik*, Gonosomale Monosomie X/Trisomie X) wurde ein ASD II des Fötus festgestellt. Bei SS 39 konnte in der 14. SSW ein fehlendes Nasenbein nachgewiesen werden. Bei SS 21 wurde in der 14. SSW ein generalisierter Hydrops fetalis festgestellt.

Tabelle 10 Klinische Untersuchungsbefunde

SS	NT	β -hCG	PAPP-A	Klassifikation	Geburtsgewicht	Betroffene Chromosomen	Dauer der Schwangerschaft
1	k. A.	k. A.	k. A.	mos	3070	Markerchromosom	40+2
2	k. A.	k. A.	k. A.	mos	3360	Markerchromosom	k. A.
3	1.5	1.0351	0.7075	CPM (2)	3640	Markerchromosom	40+8
4	2	k. A.	k. A.	mos	4140	Markerchromosom	39+1
5	k. A.	1.5077	0.7007	CPM (2)	3170	der(15;22)	38+4
6	1.8	0.3433	1.3844	CPM (1)	3700	der(15;21)	41+5
7	1.9	3.0457	0.2025	mos	1900	partielle Trisomie 14	36+4
8	1.8	2.0932	0.2389	unklar	-	Trisomie 4	Abbruch
9	2.7	1.6589	0.6176	CPM (1)	3155	Trisomie 7	39+4
10	2.9	1.0441	0.5404	CPM (3)	2700	Trisomie 7	38+2
11	1.4	1.991	0.673	CPM (2)	3100	Trisomie 7	38+3
12	1.7	0.3628	0.1875	CPM (1)	2020	Trisomie 7, Trisomie 20	37+5
13	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	2550	Trisomie 8	35+4
14	1.6	0.7196	1.3058	CPM (1)	3980	Trisomie 13	40+4
15	1.4	k. A.	k. A.	CPM (3)	-	Trisomie 15	Abbruch
16	0.7	>10	k. A.	CPM (3)	1225	Trisomie 16	32+6
17	1.5	k. A.	k. A.	CPM (1)	3350	Trisomie 18	39+2
18	2.4	0.4417	0.236	unklar	3530	Trisomie 20	41+2
19	2.5	1.0203	0.2494	CPM (2)	3750	Trisomie 20	40+5
20	k. A.	k. A.	k. A.	mos	3580	Trisomie 20	38+5
21	5.6	2.2068	0.7202	unklar	-	Trisomie 21	Abbruch
22	4.2	1.5938	2.5039	unklar	-	Trisomie 21	Abbruch
23	1.8	2.0533	0.4607	CPM (3)	-	Trisomie 21	k. A.
24	4.8	k. A.	k. A.	mos	-	Trisomie 21	Abbruch
25	2.3	2.7936	0.4272	CPM (3)	2750	Tetraploidie	37+2
26	2.3	2.3791	0.5186	unklar	2400	Tetraploidie	38+4
27	3.5	4.449	0.3526	unklar	-	Triploidie	Abbruch
28	k. A.	k. A.	k. A.	mos	2870	del(1)(q21)	38+0
29	1.5	1.5735	0.2495	CPM (2)	3450	Monosomie X	40+2
30	1.7	1.175	0.1229	unklar	-	Monosomie X, Iso X	Abbruch
31	k. A.	k. A.	k. A.	mos	3565	Monosomie X	38+2
32	2.1	0.6517	0.9841	unklar	-	Monosomie X	Abbruch
33	2.3	k. A.	k. A.	CPM (2)	4320	Monosomie X	39+1
34	1.2	1.3346	0.8454	CPM (1)	3170	Monosomie X	40+2
35	k. A.	10.025	1.501	CPM (2)	2940	Monosomie X	40+2
36	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (3)	3350	Monosomie X, Trisomie 10	k. A.
37	1.5	0.5184	0.7619	unklar	3360	Monosomie X	40+3
38	2.6	0.639	0.3528	mos	2760	Monosomie X, Trisomie X	k. A.
39	1.9	1.0137	0.8715	CPM (2)	3650	Monosomie X	38+4
40	k. A.	k. A.	k. A.	mos	3310	Klinefelter	k. A.

SS: Ziffer der Schwangerschaft, NT: Nackentransparenz in mm, β -hCG: in MoM, PAPP-A: in MoM, Geburtsgewicht: in g

3.3.2 Biochemische Befunde

Zu 26 der 40 betrachteten Schwangerschaften lag der PAPP-A-Wert aus dem ETS vor. Aus diesen Werten wurden der Mittelwert sowie der Median berechnet (s. Tabelle 11), um aus biochemischer Sicht eine Aussage über das Ergebnis der Stichprobe treffen zu können. Der höchste PAPP-A-Wert lag bei 2,5039 MoM (SS 22). In dieser Schwangerschaft lag zudem eine erhöhte NT in Kombination mit einem Trisomie-21-Mosaik vor. Der niedrigste Wert lag

bei 0,1229 MoM (SS 30). Berechnet man den Mittelwert aller 26 PAPP-A-Werte lag dieser bei 0,6814 MoM (s. Tabelle 11).

Tabelle 11 Auswertung PAPP-A der Stichprobe

	Anzahl der Schwangerschaften	Minimum	Mittelwert	Median	Maximum
PAPP-A	26	0,1229	0,6814	0,579	2,5039

PAPP-A: in MoM

Bei neun Patientinnen war ein PAPP-A-Wert unter 0,4 MoM zu finden (s. Tabelle 12, Eckmann-Scholz et al. 2012), in zwei dieser Fälle zeigte das Neugeborene eine Wachstumsretardierung (SS 7, SS 12).

Tabelle 12 Schwangerschaften mit einem PAPP-A-Wert unter 0,4 MoM

SS	PAPP-A	Betroffene Chromosome	Geburtsgewicht	Material
7	0,2025	Partielle Trisomie 14	1900	Fruchtwasser
8	0,2389	Trisomie 4	Abbruch	CVS DP, CVS LK
12	0,1875	Trisomie 7, Trisomie 20	2020	CVS DP, CVS LK
18	0,2360	Trisomie 20	3530	CVS DP
19	0,2494	Trisomie 20	3750	CVS LK
27	0,3526	Triploidie	Abbruch	CVS DP, CVS LK
29	0,2495	Monosomie X	3450	CVS LK
30	0,1229	Monosomie X, Iso X	Abbruch	CVS DP, CVS LK
38	0,3528	Monosomie X	2760	Fruchtwasser

SS: Ziffer der Schwangerschaft, PAPP-A: in MoM, Geburtsgewicht: in g, Abbruch: Schwangerschaftsabbruch, CVS DP: Direktpräparation der Chorionzottenbiopsie, CVS LK: Langzeitkultur der Chorionzottenbiopsie

Zu 27 Patientinnen lag ein β -hCG-Wert vor (s. Tabelle 10). Zwei Patientinnen (SS 16, SS 35) der Stichprobe sind aufgrund ihrer massiv erhöhten β -hCG-Werte von über 10 MoM aufgefallen und waren frühzeitig in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Kiel vorstellig. In einem Fall wurde postpartal ein CPM Typ III festgestellt, dieses Kind war schwer wachstumsretardiert (SS 16). Bei beiden Patientinnen bestand eine erhöhte Schwangerschaftsübelkeit. Drei Patientinnen hatten einen β -hCG-Wert unter 0,5 MoM (s. Tabelle 10: SS 6, SS 18, SS 12).

In 19 Fällen der Kohorte war sowohl der PAPP-A als auch das Geburtsgewicht bekannt (s. Abbildung 4). Es ist erkennbar, dass neun Frauen einen PAPP-A-Wert von unter 0,52 hatten, sechs dieser Frauen haben ein Kind mit einem Geburtsgewicht unter 2750g geboren, drei Frauen ein normalgewichtiges Kind. Ebenso ist festzustellen, dass sich unter PAPP-A Werten über 0,52 MoM kein wachstumsretardierte Kind findet.

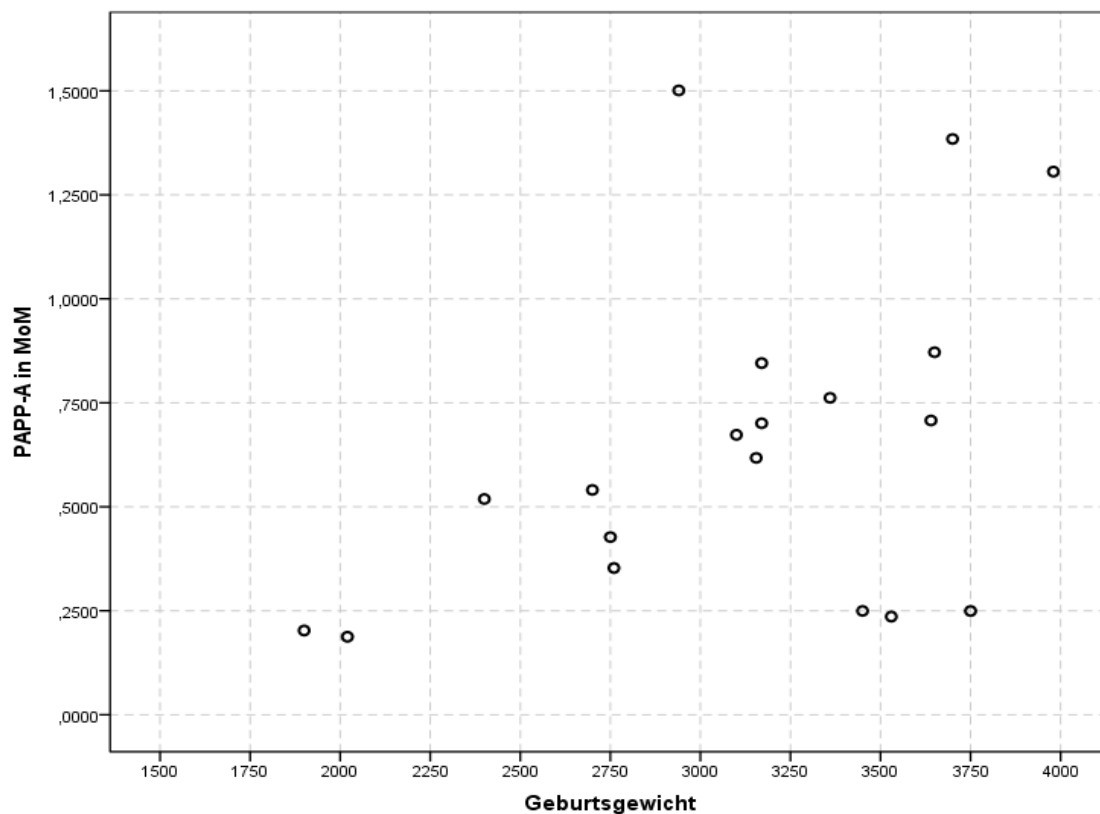


Abbildung 4 Korrelation PAPP-A und Geburtsgewicht

3.3.3 Weiterer Schwangerschaftsverlauf und Kindsdaten

Von den 40 Patientinnen der Stichprobe gebären 31 Frauen ein lebendes Kind, acht Patientinnen hatten einen induzierten Abort, entsprechend dem § 218 StGB (Strafgesetzbuch 2015). Von einer Patientin war es nicht möglich Erkenntnisse über den Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft zu gewinnen.

Unter den acht Schwangerschaftsabbrüchen ist ein CPM Typ III (Trisomie-15-Mosaik und nachgewiesene maternale Disomie, SS 15), in einem weiteren Fall ein *echtes* Mosaik (Trisomie 21, SS 24) und sechs Fälle mit Mosaiken unklarer Klassifikation (Trisomie 4, SS 8; Triploidie, SS 27; zwei Trisomie 21, SS 21 und SS 22; eine Monosomie X/Iso X, SS 30; eine Monosomie X, SS 32)

Von allen 31 lebend geborenen Kindern gibt es Angaben zum Geburtsgewicht. Von 27 Schwangerschaften ist die Dauer der SS bekannt. Zwei Patientinnen hatten eine Frühgeburt.

Eine Frühgeburt fand in der 35+4 SSW aufgrund eines pathologischen CTG im Rahmen einer Notsectio statt. Vorangegangen war eine viertägige Tokolyse. Das Kind zeigte bei der Geburt keine klinischen Auffälligkeiten, bei einem APGAR von 9/10/10 und einem Geburtsgewicht von 2550g (SS 13). Das zweite Frühgeborene wurde im Rahmen einer primären Sectio in der 32+6 SSW zur Welt gebracht. Aufgrund eines intrauterinen Wachstumsstillstandes durch eine Plazentainsuffizienz fiel nach vorangegangener, engmaschiger Kontrolle die Entscheidung für eine Sectio. Das Kind kam hypotroph mit schweren Anpassungsstörungen zur Welt und musste intensivmedizinisch überwacht werden (SS 16). Neben diesem Fall gab es drei weitere Fälle einer SGR unter der 3. Perzentile (s. Tabelle 13, Eckmann-Scholz et al. 2012). Diese Patientinnen hatten einen PAPP-A-Wert unter 0,52 MoM.

Der Fötus aus SS 16 zeigte durchgehend einen normalen Kopfumfang, einen Abdomenumfang auf der 5. Perzentile und ein Femur unterhalb der 5. Perzentile. Hinzu kamen Auffälligkeiten bei den Doppleruntersuchungen, bei denen im Verlauf der Schwangerschaft zunehmend pathologische Widerstände gemessen wurden. Die Plazenta zeigte zunehmend Lakunen. Zum Ende der Schwangerschaft kam es zu einem intermittierenden Nullfluss der Nabelschnurarterie, weshalb in der 32. SSW eine primäre Sectio durchgeführt wurde.

Tabelle 13 Schwangerschaften mit SGR

SS	Geburtsgewicht	Schwangerschaftsdauer	β-hCG	PAPP-A	Betroffene Chromosome	Klassifikation
7	1900	36+4	3,0457	0,2025	Partielle Trisomie 14	mos
12	2020	37+5	0,3651	0,1875	Trisomie 7, Trisomie 20	CPM (1)
16	1225	32+0	>10	k. A.	Trisomie 16	CPM (3)
26	2400	38+4	2,3791	0,5186	Tetraploidie	Unklar

SS: Ziffer der Schwangerschaft, Geburtsgewicht: in g, Schwangerschaftsdauer: in Wochen und Tagen, β-hCG: in MoM, PAPP-A: in MoM, k. A.: keine Angabe

Bei zwei der 31 Patientinnen entwickelte sich im Laufe der Schwangerschaft ein insulinpflichtiger Gestationsdiabetes (SS 39, SS 37). Eine dieser Patientinnen (SS 39), die in der Vorgeschichte zwei makrosome Kinder geboren hatte (4800g und 5000g), zeigte zudem in der 34. SSW eine Thrombozytopenie, die Leberwerte waren jedoch normwertig. Ihr Kind kam mit einem Geburtsgewicht von 3650g, einer perinatalen Asphyxie, einer persistierenden Anpassungsstörung, einer Hypoglykämie, einem Hämangiom und einem APGAR von 1/5/8 zur Welt.

3.3.4 Langzeitverläufe

Zwei der 31 lebend geborenen Kinder wurden im Kindesalter an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UKSH, Campus Kiel vorstellig. In einem Fall (SS 16) wurde postpartal ein CPM Typ III mit einem Trisomie-16-Mosaik festgestellt. Diese Schwangerschaft fiel durch massiv erhöhte β -hCG-Werte und eine SGR bis hin zum Wachstumsstillstand des Feten auf. Im zweiten Fall ergab die Fruchtwasseruntersuchung ein *echtes* Mosaik mit einer Deletion (SS 28), das postnatal am Blut des Neugeborenen bestätigt wurde. Es erfolgte kein ETS.

Das Kind wurde in der 38. SSW mit einem Geburtsgewicht von 2870g und einem APGAR von 9/10/10 geboren. Es wurde bereits pränatal eine Nierenfehlbildung festgestellt. Postpartal wurde jeweils links eine Doppelniere, eine Hydronephrose, ein Megaureter und eine Ureterozele diagnostiziert. Zudem wurde eine epigastrische Hernie festgestellt. Im Alter von 9 Jahren wurde bei dem Mädchen die Erstdiagnose einer prä-B-ALL gestellt. In den Tumorzellen waren zusätzliche Kopien der Gene MLL, IGH und AML1 zu finden.

Das Kind der SS 16 wurde im Alter von sechs Jahren von einem niedergelassenen Pädiater zur Vorstellung in die Klinik der Allgemeinen Pädiatrie, UKSH, Campus Kiel überwiesen. Es bestand der Verdacht einer Kleinwüchsigkeit, so dass eine Bestimmung der Skelettreife erfolgte. Dabei erschien das Skelett unauffällig, entsprach aber eher dem Befund eines fünfjährigen Kindes, die Skelettierung der Hand hingegen eher dem Befund eines vierjährigen Kindes.

In zwei Fällen wurde die Plazenta am Institut für Pathologie, UKSH, Campus Kiel postpartal untersucht. Im ersten Fall (SS 21) ergab der zytogenetische Befund ein Mosaik mit einer Trisomie 21. Der pathologische Befund war diesbezüglich in drei Untersuchungen wiederholt unauffällig. Im zweiten Fall (SS 10) wurde zytogenetisch ein Mosaik mit Trisomie 7 und bereits in der 25. SSW sonographisch eine vergrößerte Plazenta festgestellt. Im pathologischen Befund zeigte sich die Eihaut leicht getrübt, hatte mehrere Infarkte und stellenweise eine stark reifungsretardierte Plazenta mit kompensatorischer Zottenfrühreife und intervillöser Thrombose.

4 Diskussion

Aus 7902 pränatalen Befunden des Instituts für Humangenetik, UKSH, Campus Kiel wurden im Rahmen dieser Arbeit diejenigen Schwangerschaften extrahiert, die von einem chromosomalen Mosaik betroffen waren. Ziel war es, Aussagen über die Bedeutung chromosomaler Mosaik auf den klinischen Verlauf betroffener Schwangerschaften und deren Ausgang treffen zu können.

Aufgrund der Einführung des effektiven und nicht invasiven ETS, geht die Zahl der invasiven Pränataldiagnostik stetig zurück (Nicolaidis 2005). Da die Ergebnisse des ETS bereits in der 12. SSW zu einem früheren Zeitpunkt verfügbar sind, erfolgen die invasiven genetischen Untersuchungen bei auffälliger Risikokalkulation häufiger an Chorionzotten als an Amnionzellen. Letztere können erst ab der 15. SSW untersucht werden. Die Chorionzottenbiopsie entspricht zwar den klinischen Bedürfnissen einer frühen Diagnostik, jedoch resultiert daraus eine höhere Wahrscheinlichkeit placentare Mosaik zu finden. Dies wiederum bedeutet eine Herausforderung für die pränatale humangenetische Beratung. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie genetische und klinische Daten zu den Schwangerschaften gesammelt und mit denen des ETS in Verbindung gebracht.

Es ergeben sich Schwierigkeiten bei der Patientenberatung bei pränatal erhobenen Mosaikbefunden, da viele Faktoren berücksichtigt werden müssen. Placentare Mosaik sind selten. Humangenetiker und Gynäkologen stützen sich auf einzelne Fallberichte aus der medizinischen Literatur, um bei den schwangeren Ratsuchenden eine Prognose hinsichtlich des Risikos für die klinische Relevanz eines placentaren Mosaiks stellen zu können. Die genetische Beratung muss hinsichtlich des betroffenen Chromosoms der Chromosomenaberration angepasst werden, es muss außerdem unterschieden werden, ob diese auch in Lebendgeborenen beobachtet wird.

In der vorliegenden Studie wurden 40 Schwangerschaften mit einem Mosaik identifiziert. Dies entspricht der Häufigkeit eines Mosaiks von 0,5 % und ist vergleichbar mit dem Ergebnis der Studie von Wolstenholme et al. aus dem Jahre 1994. Dort wurde in 73 von 11.775 CVS ein Mosaik festgestellt (0,6 %). In einer weiteren Studie von Breed et al. im

Jahre 1991 wurden in 2103 CVS 26 Fälle eines plazentaren Mosaiks detektiert. Dies entsprach einem Anteil von 1,2 %.

Nur wenige plazentare Mosaik in der medizinischen Literatur werden als *echte* Mosaik identifiziert, dazu gehören überwiegend Trisomie 21 Mosaik, Markerchromosom-Mosaik und Mosaik, welche die Gonosomen betreffen (Ledbetter et al. 1992). Manche plazentare Mosaik können einen nachteiligen Effekt auf das intrauterine Wachstum des Fötus mit sich bringen. Eine Trisomie 16 scheint diesbezüglich einen negativen Effekt zu haben, wohingegen beispielsweise ein auf die Plazenta beschränktes Trisomie-7-Mosaik keinen nachteiligen Effekt auf das intrauterine Wachstum des Fötus zu haben scheint (Kalousek et al. 1996b). Hierauf gilt es im klinischen Verlauf durch die betreuenden Gynäkologen zu achten. Hinsichtlich der Beratung einer Schwangeren mit einem diagnostizierten plazentaren Mosaik muss auch berücksichtigt werden, um welches Mosaik es sich handelt. Bereits im Jahre 1988 beschrieb die Arbeitsgruppe Gosden et al. 41 Fälle mit pränatal detektiertem Mosaikbefund. Nur zehn dieser Fälle konnten postpartal im fetalen Blut bestätigt werden. Daniel et al. haben 2004 berichtet, dass 10 % der Mosaik, die in Chorionzotten detektiert werden, ein fetales Mosaik aufzeigen, das postpartal eine Auswirkung auf den Phänotyp haben kann. Nach Toutain et al. (2010) scheint vor allem das CPM-Typ-III-Mosaik mit einem negativen Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft verbunden zu sein, außerdem wird es in über 10 % der Fällen postpartal bestätigt (Grati et al. 2006).

Außerdem gilt es zu untersuchen, ob das Mosaik mit einem hohen Anteil an aberranten Zellen in der Plazenta gefunden wird (Kalousek et al. 1996b). Hinsichtlich der zytogenetischen Analysen muss wiederum bedacht werden, dass Biopsien an Chorionzotten von mehreren unterschiedlichen Stellen der Plazenta erfolgen sollten. In einer Studie von Kalousek hat die Arbeitsgruppe mehrere Chorionzottenbiopsate der Plazenta entnommen. Die Ergebnisse der verschiedenen Entnahmestellen waren nicht einheitlich (Kalousek et al. 1987). Aufgrund des Reifungsprozesses der Plazenta sind keine identischen Ergebnisse zu erwarten und der Zeitpunkt der Detektion eines plazentaren Mosaiks entscheidend (CVS oder postpartale Plazenta). So werden beispielsweise Mosaik, die in der postpartalen Plazenta detektiert werden, mit IUGR in Verbindung gebracht, da man davon ausgeht, dass die aneuploidien Zellen hier persistiert haben (Kalousek et al. 1991).

Auch die UPD-Diagnostik spielt bei den plazentaren Mosaiken eine wichtige Rolle. So wie bei den CPM ist der Effekt von UPD auch chromosomen-spezifisch und variiert sehr stark. Laut Literaturlage haben beispielsweise die maternale UPD 10, die maternale UPD 22 und die paternale PD 21 keine Auswirkung auf das intrauterine Wachstum und keine auf den Langzeitverlauf des Kindes (Jones et al. 1995, Schinzel et al. 1994, Blouin et al. 1993), wohingegen UPD 15 mit dem Prader-Willi-Syndrom oder Angelman-Syndrom assoziiert wird, abhängig davon von welchem Elternteil das Chromosom vererbt wurde (Engel et al. 2002).

4.1 Zytogenetische Untersuchungsbefunde

Es ist wichtig, die drei Formen der plazentaren Mosaik zu unterscheiden (CPM nach Toutain et al 2010). Typ I und II sind meistens mitotischen Ursprungs, Typ III meiotischer Herkunft (Lastou et al. 1998). Vor allem Typ III wird nach Robinson et al. (1997) und Toutain et al. (2010) mit intrauteriner Wachstumsretardierung, intrauteriner Mortalität und pathologischem Verlauf der Schwangerschaft in Verbindung gebracht. Toutain et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahre 2010 aus 13809 Chorionzottenbiopsaten 20 CPM Typ III identifizieren. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, in der es sich um sechs Fälle eines CPM Typ III handelt, waren höhere Fallzahlen gegeben und die Arbeitsgruppe konnte dadurch, bezogen auf das Outcome der Schwangerschaften, aussagekräftigere Ergebnisse präsentieren. Die Fälle der CPM-Typ-III-Mosaik (s. Tabelle 4) zeigten bis auf eine Ausnahme (SS 36) Pathologien während der Schwangerschaften. Bei SS 16 kam es im Verlauf der Schwangerschaft zu einem Wachstumsstillstand mit einer schweren Plazentainsuffizienz, in einem Fall erfolgte aufgrund einer maternalen Disomie des Chromosom 15 ein Schwangerschaftsabbruch (SS 15), zwei Patientinnen gebaren trotz Schwangerschaftsdauer von über 37 Wochen Kinder, die bei Geburt 2700 und 2750g wogen (SS 10, SS 25) und somit SGA, also klein bezogen auf das Reifealter, waren. Eine dieser Patientinnen zeigte im Verlauf der Schwangerschaft eine Plazentainsuffizienz (SS 10). SS 23 wies ein auf die Plazenta beschränktes Trisomie-21-Mosaik auf, außerdem ergaben sich Auffälligkeiten in den Serumspiegeln.

Grati et al. haben in ihrer Studie von 2006 gezeigt, dass plazentare Mosaik in 46,1 % der Fälle im Fötus bestätigt werden, wenn es sich um Typ-III-Mosaik handelt, wohingegen sich ein Typ-I-Mosaik nur in 2,4 % und ein Typ-II-Mosaik in 12,8 % der Fälle im Fötus

nachweisen ließ (Grati et al. 2006). Keine der hier untersuchten Patientinnen, die ein CPM Typ-III-Mosaik aufwies, ließ postpartal eine Follow-up-Untersuchung an fetalem Gewebe durchführen. Die Karyotypisierung an Amnionzellen, die fetalen Ursprungs sind (Robinson et al. 2002) haben allerdings einen durchgehend unauffälligen Karyotyp ergeben. Dies steht im Gegensatz zur Studie von Grati et al. (2006).

In nur 11 Fällen der vorliegenden Stichprobe ließen die Patientinnen den pränatal auffällig erhobenen Befund postpartal verifizieren, in nur drei dieser Fälle erfolgte dies aufgrund eines plazentaren Mosaiks, in den übrigen Fällen aufgrund eines *echten* Mosaiks, das im Rahmen einer Amniozentese detektiert wurde. In zwei Fällen (SS 16, SS 35) erfolgte postpartal eine zytogenetische Untersuchung an der Plazenta. Bei einer Patientin (SS 16) wurde postpartal ein Trisomie-16-Mosaik festgestellt. Hierbei handelt es sich um die am meisten beobachtete Aneuploidie (Wolstenholme 1995). Frühere Studien haben gezeigt, dass der Anteil an aberranten Zellen in der postpartalen Plazenta in Verbindung mit den klinischen Auswirkungen steht (Robinson et al. 1997), in dem hiesigen Fall (SS 16) wird dies vermutlich zu der Schwere der Komplikationen in der Schwangerschaft beigetragen haben (s. Tabelle 5).

In vier Fällen eines *echten* Mosaiks fanden sich diskrepante Ergebnisse zwischen dem auffälligen Befund der Amniozentese, dem NBS (SS 2, SS 20) und dem Blut des Neugeborenen (SS 7, SS 40), obwohl die Amnionzellen fetalen Ursprungs gelten (Robinson et al. 2002).

Für Mosaik ist bekannt, dass der Anteil der aberranten Zellen von einem Gewebe zum anderen extrem stark schwanken kann. Amniozyten, NBS und peripheres Blut repräsentieren unterschiedliche Gewebe (Fibroblasten/Lymphozyten). Sie können einen sehr unterschiedlichen Gehalt an aberranten Zellen haben. Dies trifft auf SS 2, SS 7 und SS 40 zu, da der Anteil aberranter Zellen sehr gering war (SS 2: 10 %, SS 7: 8 %, SS 40: 6 %). Bei SS 20 mit dem Trisomie-20-Mosaik war jedoch der Anteil aberranter Zellen mit fast 30 % vergleichsweise hoch. Für das Trisomie-20-Mosaik ist bekannt, dass sich diese Zellen meist aus dem Urogenitaltrakt ableiten und daher in der Amnionflüssigkeit überrepräsentiert sind. Über 90 % der Kinder mit einem pränatal diagnostizierten Trisomie-20-Mosaik kommen gesund zur Welt, wie auch der Fall SS 20 bestätigt (Robinson et al. 2005).

4.2 Anamnestische und klinische Daten

In der medizinischen Literatur wird ein Zusammenhang zwischen den exogenen bzw. endogenen Faktoren und der Höhe der Serumparameter beschrieben (Spencer et al. 2003, 2004, Spencer 2007, Kagan et al. 2007). Aus diesem Grund war es wichtig folgende Daten zu den Patientinnen zu erheben: maternales Gewicht, Nikotinkonsum, Anzahl vorangegangener Schwangerschaften und die Höhe der Serumparameter.

Der Serumspiegel des PAPP-A ist bei Nikotinkonsum sowie bei einem erhöhten maternalen Gewicht erniedrigt (Spencer et al. 2003, 2004, Kagan 2007). Bei einer hohen Anzahl an vorangegangenen Schwangerschaften ist die Serumkonzentration der Marker PAPP-A und β -hCG erhöht (Spencer 2007).

Das erhöhte mütterliche Alter spielt in der Pränataldiagnostik eine wichtige Rolle, da die Wahrscheinlichkeit für meiotische Teilungsstörungen mit erhöhtem mütterlichem Alter ansteigt (Hooke 1981). Baffero et al. konnten 2012 in ihrer Studie zeigen, dass das Alter der Patientinnen, die ein CPM-Typ-III-Mosaik haben, erhöht ist. Die Fallzahl der plazentaren Mosaik in dieser Arbeit ist gering, die Zusammenhänge der oben genannten Faktoren können jedoch dennoch dargestellt werden. Frauen über 35 haben ein erhöhtes Risiko für chromosomale Störungen (Hooke 1981), bei 27 von 40 Patientinnen über 35 Jahren handelt es sich bei der rekrutierten Kohorte um Risikoschwangerschaften. Jedoch war bei nur 13 der 27 Patientinnen das erhöhte mütterliche Alter als Hauptindikation einer invasiven Pränataldiagnostik angegeben worden. Bei den übrigen Fällen waren andere Auffälligkeiten im Rahmen des ETS oder in der Familienanamnese ausschlaggebend. Es wird deutlich, dass die frühere Hauptindikation für eine invasive Diagnostik, die in einem erhöhten mütterlichen Alter bestand (Ammala et al. 1993), durch ein auffälliges ETS abgelöst wurde (Nicolaidis et al. 2004b).

Unter den 12 Patientinnen, die einen PAPP-A-Wert unter 0,52 MoM aufwiesen, fanden sich vier der insgesamt sechs selbstberichteten Raucherinnen (SS 25, SS 27, SS 30, SS 38). Vier der 12 Patientinnen (SS 7, SS 18, SS 19, SS 27) hatten einen erhöhten BMI im Sinne einer Präadipositas (World Health Organization 2015).

Mögliche Mechanismen für eine erhöhte NT wurden bereits im Jahre 1996 von Hyett et al. beschrieben. Dazu gehören: sekundäres Herzversagen aufgrund eines kardialen Defekts,

venöse Stauung in Kopf und Nacken, veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix, gestörte Lymphstruktur und -drainage, fetale Anämie oder Hypoproteinämie, gestörte Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids und angeborene Infektionen. Die häufigste Assoziation besteht allerdings zu chromosomalen Aberrationen in Form von Aneuploidien und genetischen Syndromen (Berdahl et al. 2005). Bei Feten mit einer erhöhten Nackentransparenz und normalem Karyotyp wird in der medizinischen Literatur ein unabhängiges erhöhtes Risiko für strukturelle Herzfehler beschrieben (Sairam et al. 2012, Hyett et al. 1999, Goetzl 2010).

Im Allgemeinen haben Schwangerschaften bei Feten mit einer erhöhten NT ein erhöhtes Risiko für einen nachteiligen Verlauf oder Ausgang der Schwangerschaft, z. B. in Form von Aborten, intrauterinem Tod, postpartalem Tod, intrauteriner Wachstumsretardierung und anderen strukturellen Anomalien (Cheng 2011). Laut Westin et al. (2006) haben Feten mit einer Nackentransparenz von mindestens 3 mm eine bis sechsfach erhöhte Wahrscheinlichkeit einen pathologischen Ausgang zu haben. Bei einer NT von mindestens 3,5 mm ist das Risiko für einen pathologischen Ausgang der SS um das 15-fache erhöht und bei einer NT von mindestens 4.5 mm über das 30-fache (Westin et al. 2006).

Grundsätzlich geht ein plazentares Mosaik nicht mit einer erhöhten Nackentransparenz einher. Daniel et al. haben 2004 berichtet, dass in ihren Untersuchungen 10 % der Mosaik, die in Chorionzotten detektiert werden, ein fetales Mosaik aufzeigten, welches postpartal eine Auswirkung auf den Phänotyp haben könnte. Eine erhöhte NT wäre in diesen Fällen durch die chromosomale Störung zu begründen, zu der die häufigste Verbindung besteht (Berdahl et al. 2005). In den weiteren Fällen kann die Ursache dadurch erklärt werden, dass es infolge einer utero-plazentaren Dysfunktion bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft zu einer Minderversorgung des Fötus kommt. Hier wären weitere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen NT-Erhöhung und Mosaiken wünschenswert.

Ein Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist, dass alle vier Kinder, die mit einer schweren Wachstumsretardierung geboren wurden, neben einem chromosomalen Mosaik auch einen niedrigen PAPP-A-Wert in der Schwangerschaft aufwiesen. Es ist bekannt, dass sehr niedrige PAPP-A-Werte im ersten Trimenon einen potentiellen Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen, wie Präeklampsie oder schwere fetale Retardierung darstellen (Hogge et al.

1985, Kirkegaard et al. 2010, Miura et al. 2006). Die Ursachen dafür sind weitestgehend unbekannt. Die vorliegenden Ergebnisse erlauben die Hypothese, dass Mosaiken, die aufgrund fehlender Chorionzottenbiopsien übersehen wurden, eine Ursache für dieses klinische Bild darstellen können. Diese können auch nicht in Fruchtwasserzellproben detektiert werden, da hier nur fetale Zellen analysiert werden. Dennoch kann es auch Fälle mit unauffälligem Geburtsgewicht geben, sodass die Bedeutung von niedrigen PAPP-A-Werten bei plazentaren Mosaiken noch weiter untersucht und überprüft werden muss.

Vor kurzem hat die Arbeitsgruppe um Toutain (2010) eine Studie präsentiert, in der sie Typ-I-CPM und Typ-II-CPM klar von Typ-III-CPM unterschieden. Sie stellten fest, dass nur der CPM Typ III einen nachteiligen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang hat. In der vorliegenden Studie wurden 21 Mosaiken als CPM klassifiziert, von denen zwei SGR aufwiesen (s. Abbildung 2). Ein weiterer Fall eines Mosaiks mit Trisomie 15 wurde als UPD 15 diagnostiziert und die Schwangerschaft abgebrochen.

Insgesamt war der Schwangerschaftsausgang sehr heterogen und die Anzahl der Fälle mit einer bestimmten Aberration war zu gering, um einzelne Auffälligkeiten mit klinischen Merkmalen zu korrelieren. Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass bei einem unauffälligen sonographischen Befund eine Amniozentese nicht zwingend indiziert ist.

Zusammengefasst werden in der vorliegenden Studie umfangreiche Daten zu pränatalen Mosaiken und dem dazugehörigen klinischen Bild vorgelegt. Dies kann für die klinische und genetische Beratung zukünftiger Patientinnen hilfreich sein. Außerdem werden vorläufige Beweise vorgelegt, dass niedrige PAPP-A-Werte in Kombination mit pränatalen Mosaiken eine Untergruppe von Schwangerschaften, die mit schwerer Wachstumsretardierung in Verbindung stehen, identifizieren können. Falls die vorliegenden Erkenntnisse in weiteren Studien bestätigt werden, könnten sie ein hilfreicher Kombinationsmarker für Schwangerschaften sein, die von einer intensiven Überwachung profitieren würden. Zudem können diese Ergebnisse die Hypothese stützen, dass unentdeckte plazentare Mosaiken bei einer Untergruppe von Patientinnen der Grund für einen erniedrigten PAPP-A-Wert sind.

4.3 Ausblick

Mithilfe der vorliegenden Arbeit können Patientinnen, bei denen in Zukunft pränatal ein chromosomales Mosaik detektiert wird, eine bessere Prognose über den Schwangerschaftsausgang und Verlauf erhalten.

Niedrige PAPP-A-Werte können ein Zeichen einer schweren Wachstumsretardierung sein, die möglicherweise in Verbindung mit einem pränatalen plazentaren Mosaik steht. Jene Frauen, bei denen im Rahmen des ETS erniedrigte Werte auffallen, profitieren in ihrer Schwangerschaft von einer engmaschigen Überwachung, beispielsweise durch Dopplerkontrollen der Arteriae uterinae. Spencer et al. (2005) haben gezeigt, dass die Kombination einer PAPP-A-Messung im ersten Trimenon mit einer Doppler-Untersuchung der Aa. uterinae im zweiten Trimenon ein effektives Screening für spätere Schwangerschaftskomplikationen wie die Präeklampsie oder eine IUGR bietet.

Hauptergebnis dieser Studie ist, dass alle vier Neugeborenen, die mit einer schweren Wachstumsretardierung geboren wurden, erniedrigte PAPP-A-Werte (unter 0,52) in Verbindung mit einem chromosomalen Mosaik aufwiesen. Undetektierte Mosaikbefunde könnten also Grund für eine PAPP-A-Erniedrigung darstellen. Ein Forschungsansatz wäre es, bei einer IUGR oder Präeklampsie die postpartale Plazenta auf mögliche Mosaikbefunde zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, den Schwangerschaftsverlauf nach der pränatalen Diagnose eines chromosomalen Mosaiks zu untersuchen und die Korrelation zwischen den maternalen Serumwerten β -HCG und PAPP-A aus dem ETS und dem Schwangerschaftsausgang zu bestimmen.

Dies erfolgte anhand einer monozentrischen retrospektiven Studie auf Basis von 7902 pränatalen Befunden, die zwischen Januar 2000 und März 2011 erhoben wurden. Es wurden insgesamt 40 Schwangerschaften mit chromosomalen Mosaiken identifiziert. Sowohl klinische Charakteristika und Ergebnisse des ETS als auch der Ausgang dieser Fälle wurden beschrieben.

Aus den 40 Fällen wurden 21 als umschriebene plazentare Mosaik (CPM Typ I n=6, CPM Typ II n=9, CPM Typ III n=6) definiert und zehn als echte Mosaik klassifiziert. Neun weitere Fälle konnten nicht zugeordnet werden. In 8 von 30 Schwangerschaften mit einem ETS fand sich eine auffällige NT-Messung über 2,5 mm. Der PAPP-A-Spiegel wurde in neun der 26 Schwangerschaften unter 0,5 MoM gemessen. In zwei dieser Fälle hatten die Neugeborenen eine Wachstumsverzögerung.

In 31 der 40 untersuchten Fälle wurden Kinder geboren. Acht Patientinnen ließen nach einem diagnostizierten chromosomalen Mosaik einen Schwangerschaftsabbruch durchführen (Trisomie 21 n=3, Monosomie X n=2, Triploidie n=1, Trisomie 4 n=1, Trisomie 15 aufgrund einer UPD 15 n=1). Unter den 31 geborenen Kindern fanden sich zwei Frühgeburten. Zwei weitere Säuglinge hatten physische Auffälligkeiten. Bei einem Kind fand sich ein ASD II und bei einem anderen eine Hydronephrose und Nabelhernie, dieses wurde im Rahmen der Ultraschalldiagnostik bereits pränatal festgestellt. Bemerkenswert ist, dass in den Schwangerschaften aller vier Kinder mit SGR (unter der dritten Perzentile) die PAPP-A-Werte unter 0,52 MoM lagen.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der Ausgang betroffener Schwangerschaften sehr heterogen ist. Dennoch kann ein niedriger PAPP-A-Wert in Kombination mit der Feststellung eines chromosomalen Mosaiks Schwangerschaften aufdecken, denen eine fetale Wachstumsverzögerung droht.

Literaturverzeichnis

Aichinger E, Zerres K, Grimm T (2008): Grundlagen der pränatalen Diagnostik. Med Gen 20:315-325, Heidelberg.

Ammala P, Hiilesmaa VK, Liukkonen S, Saisto T, Teramo K, von Koskull H (1993): Randomized trial comparing first-trimester transcervical chorionic villus sampling and second-trimester amniocentesis. Prenat Diagn 13, 10: 919-927.

Baffero GM, Somigliana E, Crovetto F, Paffoni A, Persico N, Gueneri S, Lalatta F, Fogliani R, Fedele L (2012): Confined placental mosaicism at chorionic villous sampling: risk factors and pregnancy outcome. Prenat Diagn 32: 1102-1108.

Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA (1985): Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. Am J Obstet Gynecol. 153(1):49-52.

Berdahl LD, Wenstrom KD, Hanson JW (2005): Web neck anomaly and its association with congenital heart disease. Am J Med Genet 56: 304-307.

Betts DR, Greiner J, Feldges A, Caffisch U, Niggli FK (2001): Constitutional balanced chromosomal rearrangements and neoplasm in children. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 23, 9: 582-584.

Blouin JL, Avramopoulos D, Pangalos C, Antonarakis SE (1993): Normal Phenotype with paternal isodisomy for chromosome 21. Am J Hum Genet 53: 1074-1078.

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A (2003): Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. Prenat Diagn 23: 921-926.

Brambati B, Simoni G, Danesino C, Oldrini A, Ferrazzi E, Romitti L, Terzoli G, Rossella F, Ferrari M, Fraccaro M (1985): First trimester fetal diagnosis of genetic disorders: clinical evaluation of 250 cases. J Med Genet 2: 92-99.

Brambati B, Mcintosh MCM, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacli I, Tului L, Chard T, Grudzinkas JG (1993): Low maternal serum levels of pregnancy

associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynecol* 100: 324-326.

Breed AS, Mantingh A, Vosters R, Beekhuis JR, Van Lith JM, Anders GJ (1991): Follow-up and pregnancy outcome after a diagnosis of mosaicism in CVS. *Prenat Diagn* 8: 577-580.

Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Khun P, Nicolaides KH (1994): Maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 84: 918-922.

Bundesministerium der Justiz (2009): Schwangerenkonfliktgesetz. *SchKG* 2009, 58: 2990.

Cacciatore B, Titinen A, Stenman UH, Ylostalo P (1990): Normal early pregnancy: serum hCG levels and vaginal ultrasonography findings. *Br J Obstet Gynecol* 97: 899-903.

Cheng EY (2011): Noninvasive Screening. *Ultrasound Clinics. Prenat Diagn* 6: 1-10.

Cheung SW, Crane JP, Kyine M, Cui MY (1987): Direct chromosome preparations from chorionic villi: a method for obtaining extended chromosomes and recognizing mosaicism confined to the placenta. *Cytogenet Cell Genet* 45: 118-120.

Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH (2001): Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 358: 1665-1667.

Czepulkowski BH, Heaton DE, Kearney LU, Rodeck CH, Coleman DV (1986): Chorionic villus culture for first trimester diagnosis of chromosome defects: evaluation by two London centres. *Prenat Diagn* 6: 271-282.

Daniel A, Wu Z, Darmanian A, Malafiej P, Tembe V, Peters G, Kennedy C, Adès L (2004): Issues arising from the prenatal diagnosis of some rare trisomy mosaics. The importance of cryptic fetal mosaicism. *Prenat Diagn* 24: 524-536.

Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD (2004): First-trimester maternal serum PAPP-A and free beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population based screening study (The FASTER Trial) *Am J Obstet Gynecol*. 91: 1446-1451.

Eckmann-Scholz C, Tönnies H, Liehr T, Gesk S, Jonat W, Caliebe A (2011): Normal prenatal ultrasound findings in a case with de novo mosaic small supernumerary marker chromosome 18 - how to counsel? *J Matern Fetal Neonatal Med* 4.

Eckmann-Scholz C, Mallek J, von Kaisenberg CS, Arnold NK, Jonat W, Siebert R, Caliebe A, Heidemann S (2012): Chromosomal mosaicisms in prenatal diagnosis: correlation with first trimester screening and clinical outcome. *J Perinat Med* 40, 3: 215-223.

Engel EA (1980): New genetic concept: uniparental disomy and its potential effect: isodisomy. *Am J Med Genet* 6: 137-142.

Engel EA, Antonarakis SE (2002): *Genomic Imprinting and Uniparental Disomy in Medicine (Clinical and Molecular Aspects)*. Wiley-Liss Inc., New York, 1-285.

Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH (2005): Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26: 22-27.

Goetzl L (2010): Adverse Pregnancy Outcomes After Abnormal First-Trimester Screening for Aneuploidy. *Clinics in Laboratory Medicine* 30, 3 :613-628.

Gosden C, Nicolaides KH , Rodeck CH (1988): Fetal blood sampling in investigation of chromosome mosaicism in amniotic fluid cell culture. *Lancet* 1: 613.

Grati FR, Grimi B, Frascoli G (2006): Confirmation of mosaicism and uniparental disomy in amniocytes, after detection of mosaic chromosome abnormalities in chorionic villi. *Eur J Hum Genet* 14: 282-288.

Hay DL (1988): Placental histology and the production of human choriongonadotropin and its subunits in pregnancy. *Br J Obstet and Gynecol* 95: 1268-1275.

Hogge WA, Schonberg SA, Golbus MS (1985): Prenatal diagnosis by chorionic villus sampling: lessons of the first 600 cases. *Prenat Diagn* 5: 393-400.

Holzgreve W, Hogge WA, Golbus MS (1984): Chorion villi sampling (CVS) for prenatal diagnosis of genetic disorders: first results and future research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 17, 2-3: 121-130.

Hooke E (1981): Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 58: 282-285.

Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. (2003): Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11–14 weeks of gestation. *Heart* 89: 1071-1073.

Hsu LYF, Yu MT, Neu RL (1997): Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20, and 21: karyotyp/phenotype correlations. *Prenat Diagn* 17: 201-242.

Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH (1996): Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7, 4: 245-250.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH (1999): Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 318, 7176: 81-85.

Jones C, Booth C, Rita D, Jazmines L, Spiro R, McCulloch B, McCaskill C, Shaffer LG (1995): Identification of a case of maternal uniparental disomy of chromosome 10 associated with confined placental mosaicism. *Prenat Diagn* 15: 843-848.

Kagan KO, Frisova V, Nicolaides KH, Spencer K (2007): Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 27: 849-853.

Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH (2008): Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31: 618-624.

Kalousek DK, Dill FJ (1983): Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions. *Science* 221, 4611: 665-667.

Kalousek DK, Dill FJ, Pantzar T, McGillivray BC, Yong SL, Wilson RD (1987): Confined chorionic mosaicism in prenatal diagnosis. *Hum Genet* 77, 2: 163-167.

Kalousek DK, Howard-Peebles PN, Olson SB (1991): Confirmation of CVS mosaicism in term placentae and high frequency of intrauterine growth restriction association with confined placental mosaicism. *Prenat Diagn* 11: 743-750.

Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, Johnson MP, Giorgiutti E (1993): Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 52, 1: 8-16.

Kalousek DK, Barrett I (1994): Genomic imprinting related to prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 14: 1191-1201.

Kalousek DK, Vekemans M (1996a): Confined placental mosaicism. *Am J Med Genet* 33, 7: 529-533.

Kalousek DK, Langlois S, Robinson WP, Telenius A, Bernard L, Barrett IJ, Howard-Peebles PN, Wilson RD (1996b): Trisomy 7 CVS mosaicism: pregnancy outcome, placental and DNA analysis in 14 cases. *Am J Med Genet* 65, 4: 348-352.

Kirkegaard I, Uldbjerg N, Oxvig C (2010): Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89: 1118-1125.

Kotzot D (2002): Review and meta-analysis of systematic searches for uniparental disomy (UPD) other than UPD 15. *Am J Med Genet* 111: 366-375.

Kotzot D (2008): Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31, 1: 100-105.

Lastou VS, Kalousek DK (1998): Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* ED 79: 223-226.

Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL, Golbus MS, Pergament E, Jackson L, Mahoney MJ, Desnick RJ, Schulman J, Copeland KL (1992): Cytogenetic results from the US collaborate study on CVS. *Prenat Diagn* 12: 317-345.

Malone FD, D'Alton ME (2003): First-Trimester Sonographic Screening for Down Syndrome. *Obstet Gynecol* 102, 5: 1066-1079.

Merz E, Eichhorn KH, von Kaisenberg CS, Schramm T (2012): Aktualisierte Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik im Zeitraum von 18+0 bis 21+6 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Med*, 33, 6: 593-596.

Mikkelsen, M, Ayme S (1987): Chromosomal findings in chorionic villi: A collaborative study. In: Vogel F, Sperling K, eds. *Human genetics. Proceedings of the Seventh International Congress*, Heidelberg: Springer, 596-606.

Miura K, Yoshiura K, Miura S, Kondoh T, Harada N, Yamasaki K, Fujimoto Y, Yamasaki Y, Tanigaw T, Kitajima Y, Shimada T, Yoshida A, Nakayama D, Tagawa M, Yoshimura S, Wagstaff J, Jinno Y, Ishimaru T, Niikawa N, Masuzaki H (2006): Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet A* 140A, 17: 1827-1833.

Murken J (2006): Pränatale Diagnostik. In: Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E: *Humangenetik*, 7. Auflage. Thieme Stuttgart, 386-411.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K (1992): Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 304: 867-869.

Nicolaides KH (2004a): Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 191: 45-67.

Nicolaides KH, von Kaisenberg CS (2004b): *Die Ultraschalluntersuchung von 11-13+6 Schwangerschaftswochen*, Fetal Medicine Foundation, London.

Nicolaides KH (2005): First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol* 29, 4: 190-194.

Rissanen A, Niemimaa M, Suonpaa M, Ryyananen M, Heinonen S (2006): Pregnancy-associated plasma protein A, free human chorionic gonadotrophin and nuchal translucency as predictors of miscarriage. *Clin Genet* 69: 287-289.

Robinson HP (1973): Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in the first trimester of pregnancy. *Br Med J* 4: 28-31.

Robinson WP, Barrett IJ, Bernard L, Telenius A, Bernasconi F, Wilson RD, Best RG, Howard-Peebles PN, Langlois S, Kalousek DK (1997): Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction. *Am J Hum Genet* 60, 4: 917-927.

Robinson WP (2000): Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays* 22: 452-459.

Robinson WP, McFadden DE, Barrett IJ, Kuchinka B, Penaherrera MS, Bruyère H, Best RG, Pedreira Da, Langlois S, Kalousek DK (2002): Origin of amnion and implications for evaluation of the fetal genotype in cases of mosaicism. *Prenat Diagn* 22: 1076-1085.

Robinson WP, McGillivray B, Lewis ME, Arbour L, Barrett I, Kalousek DK (2005): Prenatally detected trisomy 20 mosaicism. *Prenat Diagn* 3: 239-244.

Sairam S, Carvalho JS (2012): Early fetal echocardiography and anomaly scan in fetuses with increased nuchal translucency. *Early Human Development* 88, 5: 269-272.

Schinzel AA, Basaran S, Bernasconi F, Karaman B, Yüksel-Apak M, Robinson WP (1994): Maternal uniparental disomy 22 has no impact on the phenotype. *Am J Hum Genet* 54: 21-24.

Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ (2009): ISCN 2009 an international system for human cytogenetic nomenclature. Karger.

Simoni G, Brambati B, Danesino C, Rossella F, Terzoli GL, Ferrari M, Fraccaro M (1983): Efficient direct chromosome analyses and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 63, 4: 349-357.

Simoni G, Brambati B, Danesino C, Terzoli GL, Romitti L, Rossella F, Fraccaro M (1984): Diagnostic application of first trimester trophoblast sampling in 100 pregnancies. *Hum Genet* 66, 2-3: 252-259.

Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA (2002): Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, pre-eclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1762-1767.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH (1998): UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 351: 343-346.

Spencer, K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH (1999): A rapid screening program for trisomy 21 at 10 - 14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -hCG and PAPP-A. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 13: 231-237.

Spencer K, Berry E, Crosseley JA, Aitken DA, Nicolaides KH (2000): Is maternal serum total hCG a marker of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy? *Prenat Diagn* 20: 311-317.

Spencer K, Bindra R, Nicolaides KH (2003): Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free β -hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 23: 851-855.

Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH (2004): The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 24: 169-173.

Spencer K, Yu CK, Cowans NJ (2005): Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 10: 949-953.

Spencer K (2007): Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet Semin Med Genet* 145C: 18-32.

Sohn C, Holzgreve W (2013): *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Springer, Heidelberg.

Strafgesetzbuch (2015): *Strafgesetzbuch*, <http://www.gesetze-im-internet.de/stgb> (Abruf am 30.12.2015).

Tariverdian G, Buselmaier W (2006): *Humangenetik*, 4. Auflage. Springer, Heidelberg.

Toutain J, Labeau-Gaüzere C, Barnetche T, Horovitz J, Saura R (2010): Confined placental mosaicism and pregnancy outcome: a distinction needs to be made between types 2 and 3. *Prenat Diagn* 30, 12-13: 1155-1164.

Vejerslev L, Mikkelsen M (1989): The European Collaborative Study on mosaicism in chorionic villus sampling: data from 1986 to 1987. *Prenat Diagn* 9: 575-588.

Viot GJ (2002): Confined placental mosaicism: definition, consequences and outcome. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 31, 2: 70-74.

Wegner RD (1999): *Diagnostic Cytogenetics*. Springer Lab Manuals. Springer, Heidelberg.

Wegner RD, Stumm M (2011): Zytogenetische Methoden in der Pränataldiagnostik. *Med Gen*, 23: 457-462.

Westin M, Saltvedt S, Bergman G, Almström H, Grunewald C, Valentin L (2006): Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16 383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27, 6: 632-639.

Wieacker P, Steinhard J (2010): The prenatal diagnosis of genetic diseases. *Dtsch Arztebl Int* 107, 48: 857-862.

Wolstenholme J, Rooney DE, Davison EV (1994): Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U.K. collaborative survey. *Prenat Diagn* 14, 5: 345-361.

Wolstenholme J (1995): An audit of trisomy 16 in man. *Prenat Diagn* 15: 109-121.

World Health Organization (2015): Obesity and overweight. Fact sheet No. 311, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311> (Abruf am 07.01.2016).

§ 24 SGB V, Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschaftsrichtlinien“), <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19> (Abruf am 30.12.2015).

Anhang

Gesamttabelle Ergebnisse mit klinischen Daten

SS	NT in mm	β -HCG in MoM	PAPPA in MoM	CVS DP	CVS LK	Kultivierte Amnionzellen	NSB	Plazenta postpartal	Blut des Neugeborenen	Klassifizierung	Geburtsgewicht
Zusätzliches Markerchromosom											
1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	mos 47,XY,+mar dn[3]/46,XY[49].ish der(15)(D15Z1+)	k. A.	k. A.	k. A.	mos	3070
2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	mos 47,XX,+mar dn[3]/46,XX[26]	46,XX[100]	k. A.	k. A.	mos	3360
3	1.5	1.0351	0.7075	46,XY[15]	mos 47,XY,+mar[2]/46,XY[38]	46,XY[15]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	3640
4	2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	mos 47,XX,+der(18)del(18)(p11?)del(18)(q11?)dn[12]/46,XX[14]	k. A.	k. A.	mos 47,XX,+der(18)del(18)(p11?)del(18)(q11?)dn[11]/46,XX[39]	mos	4140
Translokation											
5	k. A.	1.5077	0.7007	46,XX[14]	mos 45,XX,der(15;22)(q10;q10)[10]/46,XX[17]	46,XX[50]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	3170
6	1.8	0.3433	1.3844	mos 45,XY,der(15;21)(q10;q10)[4]/46,XY[11]	46,XY[54]	46,XY[40]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (1)	3700
7	1.9	3.0457	0.2025	k. A.	k. A.	mos 46,XX,der(14)t(14;14)(p12;q32)[2]/46,XX[23]	nuc ish 14(LS11q11x2)[70/70]	k. A.	46,XX[50]	mos	1900
Trisomie 4											
8	1.8	2.0932	0.2389	47,XX,+4[15]	mos 47,XX,+4[15]/46,XX[19]	k. A.	k. A.	DP: 47,XX,+4[15]	k. A.	unklar	Abbruch

Trisomie 7											
9	2.7	1.6589	0.6176	mos 47,XY,+7[2]/46,XY[12]. nuc ish 7(CEP7x3)[27/50]	46,XY[60]	46,XY[19]. nuc ish 7(CEP7 x3)[3/200]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (1)	3155
10	2.9	1.0441	0.5404	47,XY,+7[14]	47,XY,+7[12]	46,XY[19]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (3)	2700
11	1.4	1.991	0.673	46,XY[16]	mos 47,XY,+7[19]/46,XY[31]	46,XY[33]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	3100
12	1.7	0.3628	0.1875	mos 48,XY,+7,+20[19]/ 47,XY,+20[3]	46,XY[80]	46,XY[43]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (1)	2020
Trisomie 8											
13	k. A.	k. A.	k. A.	46,XX[15]	mos 47,XX,+8[5]/ 46,XX[27]	46,XX[15]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	2550
Trisomie 13											
14	1.6	0.7196	1.3058	mos 47,XX,+13[4]/46,XX [17]. nuc ish 13 (LSI13q14x3)[10/90]	46,XX[27]	46,XX[20]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (1)	3980
Trisomie 15											
15	1.4	k. A.	k. A.	47,XX,+15[12]	47,XX,+15[19]	46,XX[35]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (3)	Abbruch
Trisomie 16											
16	0.7	>10	k. A.	k. A.	k. A.	46,XY[19]	k. A.	DP: 47,XY,+16[20], LK: 47,XY,+16[4]	k. A.	CPM (3)	1225
Trisomie 18											
17	1.5	k. A.	k. A.	mos 47,XY,+18[7]/ 46,XY[4]. nuc 18(CEP18x2)[100]	46,XY[17]	46,XY[30]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (1)	3350
Trisomie 20											
18	2.4	0.4417	0.236	mos 47,XY,+20[4]/ 46,XY[12]	46,XY[46]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	unklar	3530
19	2.5	1.0203	0.2494	46,XY[18]	mos 47,XY,+20[7]/ 46,XY[14]	46,XY[44]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	3750
20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	mos 47,XY,+20[10]/46,XY[27]	46,XY[50]	k. A.	k. A.	mos	3580

Trisomie 21											
21	5.6	2.2068	0.7202	mos 47,XY,+21[10]/46,XY[4]	47,XX,+21[18]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	unklar	Abbruch
22	4.2	1.5938	2.5039	mos 46,XY +21[1]/46,XY[4]. ish 21q22 (LSI21q22x3)[2]	46,XY[24]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	unklar	Abbruch
23	1.8	2.0533	0.4607	mos 47,XY,+21[13]/46,XY[14]	mos 47,XY,+21[6]/46,XY[6]	46,XY[34]. nuc ish 21(LSI21q22x3)[18/150]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (3)	Abbruch
24	4.8	k. A.	k. A.	mos 47,XY,+21[13]/46,XY[14]	47,XY,+21[22]	nuc ish 21(LSI21q22x3)[54/63]	k. A.	k. A.	k. A.	mos	Abbruch
Tetraploidie											
25	2.3	2.7936	0.4272	mos 92,XXXX[8]/46,XX[15]	mos 92,XXXX[3]/46,XX[12]	46,XX[32]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (3)	2750
26	2.3	2.3791	0.5186	46,XY[15]	mos 92,XXYY[25]/46,XY[15]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	unklar	2400
Triploidie											
27	3.5	4.449	0.3526	69,XXX[10]	mos 69,XXX[10]/46,XX[5]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	unklar	Abbruch
Deletion											
28	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	mos 46,XX,del(1)(q21)[2]/46,XX[48]	k. A.	k. A.	46,XX[5]. Ish 1q21(LSI1q21x2)[45]. nuc ish 1(LSI1q21x2)[250]	mos	2870
Monosomie X											
29	1.5	1.5735	0.2495	46,XX[15]	mos 45,X[5]/46,XX[26]	46,XX[35]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	3450
30	1.7	1.175	0.1229	45,X[17]	mos 45,X[15]/46,X,i(X)(q10)[10]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	unklar	Abbruch
31	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	mos 45,X[5]/46,XY[25]	k. A.	46,XY[30]	nuc ish X[CEPxx1],Y(CEPYx0)[20/100]	mos	3565

32	2.1	0.6517	0.9841	mos 45,X[8]/46,XX[2].nu c ish X(CEPXx1) [131/200]	46,XX[22]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	unklar	Abbruch
33	2.3	k. A.	k. A.	46,XY[11]	mos 45,X[5]/46,XY[20]	46,XY[30]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	4320
34	1.2	1.3346	0.8454	45,X[18]. nuc ish X(CEPXx1), Y(CEPYx0)[100]	46,XX[32]	k. A.	k. A.	k. A.	46,XX[50]	CPM (1)	3170
35	k. A.	10.025	1.501	k. A.	k. A.	46,XX[16]	k. A.	LK: mos 45,X[6]/ 46,XX[17]	k. A.	CPM (2)	2940
36	k. A.	k. A.	k. A.	mos 45,X[9]/47,XX,+10[2]/46,XX[4].nuc ish X(CEPXx1)[57/145], 10(CEP10x3[23/130]	mos 47,XX,+10[2]/46,XX[48]	46,XX[15]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (3)	3350
37	1.5	0.5184	0.7619	mos 45,X[3]/46,XX[27]	46,XX[59]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	unklar	3360
38	2.6	0.639	0.3528	k. A.	k. A.	mos 45,X[32]/47,XXX[3]	k. A.	k. A.	mos 45,X[80]/47,XXX[18]	mos	2760
39	1.9	1.0137	0.8715	46,XX[14]	mos 45,X[3]/46,XX[47]	46,XX[50]	k. A.	k. A.	k. A.	CPM (2)	3650
Gonosomale Aneuploidie											
40	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	mos 47,XXY[4]/46,XY[58]/ 46,XX[10]	k. A.	k. A.	46,XY[50]	mos	3310

Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Siebert und Frau PD Dr. Eckmann-Scholz für die Überlassung des Themas.

Ich danke außerdem Frau Dr. rer. nat. Heidemann für die freundliche und tatkräftige Unterstützung in der ersten Phase meiner Doktorarbeit.

Eine besondere Danksagung gilt meiner betreuenden Doktormutter, Frau PD Dr. Eckmann-Scholz für die Geduld, die sie mir in den letzten Jahren entgegengebracht hat.

Zu tiefster Dankbarkeit und Verbundenheit verpflichtet bin ich meinem Ehemann, ohne dessen Zuspruch ich diese Arbeit niemals fertiggestellt hätte. Der Dank gilt für die Unterstützung in jeder Phase unseres gemeinsamen bisherigen Lebens.

Lebenslauf

Julia Mallek, geb. Kowalewski

Wohnort: Wrangelstraße 36, 24105 Kiel
Geburt: 14. Juni 1986 in Mellrichstadt
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder (*2011, *2013)
Eltern: Ewa und Andreas Kowalewski

Facharztausbildung

seit 11/2014 **Assistenzärztin Psychiatrie**
AMEOS Klinikum Preetz, Psychiatrisch-psychotherapeutische Station,
Chefarzt Dr. med. Rüdiger Jonas

Hochschulausbildung

10/2008 – 05/2013 **Studium der Humanmedizin**, Klinischer Abschnitt
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Christian-Albrechts-Universität Kiel

08/2011 – 12/2012 **Praktisches Jahr**
Institut Paoli-Calmettes, Marseille, Frankreich: Tumorchirurgie
Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Neumünster: Einsatz in der Allgemein-
und Gefäßchirurgie
UKSH, Campus Kiel: Einsatz in der Notaufnahme, Hepatologie und
Gastroenterologie
Zentrum für Integrative Psychiatrie Kiel: Einsatz auf einer Station für
affektive Störungen, Schwerpunkt Borderline-Störung

Seit 06/2010 Promotion an der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH,
Campus Kiel, bei PD Dr. Christel Eckmann-Scholz zum Thema
„Klinische Bedeutung von chromosomalen Mosaiken“

06/2006 – 09/2008 **Studium der Humanmedizin**, Vorklinischer Abschnitt
University of Medical Sciences, Poznan, Polen

Schulbildung

07/2005 – 05/2006 Au-Pair, Atlanta, Georgia, USA

08/2002 – 12/2002 Auslandsaufenthalt, Lycée Dautet, La Rochelle, Frankreich

08/1996 – 06/2005 Allgemeine Hochschulreife, Von-Müller-Gymnasium, Regensburg

Veröffentlichung

Eckmann-Scholz C, Mallek J, von Kaisenberg CS, Arnold NK, Jonat W, Siebert R, Caliebe A, Heidemann S (2012): Chromosomal mosaicisms in prenatal diagnosis: correlation with first trimester screening and clinical outcome. J Perinat Med 40, 3: 215-23.