

## Down Syndrom Trisomie 21

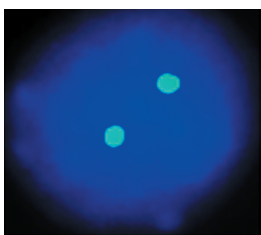
Dr. med. Gabriele Schlüter

Dr. rer. nat. Peter Schranz

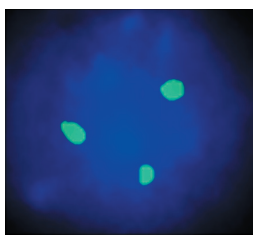
Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



Menschlicher Chromosomensatz mit Trisomie 21



Normaler Zellkern



Zellkern mit Trisomie 21



Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe  
Telefon: 07 21 850000 · [www.laborseelig.de](http://www.laborseelig.de)

© 2004

John Langdon Haydon Down beschrieb 1866 bei geistig behinderten Kindern einen durch charakteristische Merkmale ausgezeichneten Körpertypus, den er als mongolischen Typus (mongolian type, später Mongolismus genannt) bezeichnete. Er vermutete, dem von Darwin geprägten Wissensstand seiner Zeit gemäß, dass es sich um ein "Beispiel der Rückentwicklung" oder um die "Übernahme der Merkmale eines anderen" Rassentypus handle. Der veraltete Begriff Mongolismus wird heute gemieden und durch den Begriff Morbus Down oder Down Syndrom ersetzt. Die Ursache der Erkrankung wurde im Jahr 1959 von Jérôme Lejeune, Raymond Turpin und Marthe Gainer aufgeklärt. Sie zeigten, dass das Chromosom Nr. 21 nicht wie normalerweise zweifach, sondern dreifach in den Zellen vorhanden ist (Trisomie 21; siehe Titelbild).

Bei der **freien Trisomie 21**, der häufigsten Form (95 %), finden sich in jeder Körperzelle drei Exemplare des Chromosoms Nr. 21. Da sich die beiden Chromosomen bei der Reifungsteilung der Eizelle der Mutter oder seltener der Samenzelle des Vaters nicht trennten, wurden von einem der Partner anstelle von nur einem, jetzt zwei dieser Chromosomen bei der Befruchtung mitgeliefert. Es handelt sich nicht um eine Erbkrankheit, sondern um einen "Alterungsprozess" der Geschlechtszellen.

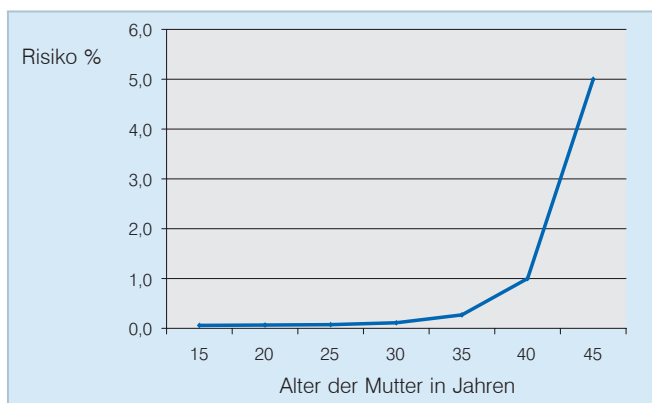
Bei der Robertson'schen **Translokations-Trisomie 21** (2 % der Patienten) ist nur der lange Arm von Chromosom Nr. 21 überzählig. Dieser hat sich bereits bei der Entwicklung der väterlichen oder mütterlichen Keimzellen an ein anderes Chromosom (z.B. Nr. 13, 14, 15 oder 22) angelagert (transloziert). Der Elternteil mit der Translokation ist gesund. Er gibt aber das Chromosom mit dem anhaftenden langen Arm Nr. 21 im Mittel an 50 % der Nachkommen weiter, sodass das Kind zwei intakte Chromosomen Nr. 21 und zusätzlich den langen Arm von Nr. 21 erbt. In solchen Familien können mehrere Kinder mit Down Syndrom geboren werden. Es handelt sich um eine von Vater oder Mutter vererbte Erkrankung.

Bei der **Mosaik-Trisomie 21** (3 % der Patienten) finden sich nur in einem Teil der Körperzellen drei Chromosomen Nr. 21, die restlichen Zellen besitzen zwei dieser Chromosomen. Ein Mosaik im genetischen Sinne bedeutet, dass nicht alle Zellen die gleiche Erbinformation enthalten, sondern zwei oder mehrere Zelllinien mit unterschiedlicher Erbinformation nebeneinander vorkommen. Die Ursache liegt in einer fehlerhaften Verteilung der Chromosomen während der ersten Zellteilungen nach der Befruchtung. Es handelt sich nicht um eine Erbkrankheit sondern um eine Reifungsstörung des ungeborenen Kindes.

Die Symptome des Down Syndroms sind neben der sehr variabel ausgeprägten Intelligenzminderung eine unterdurchschnittliche Körpergröße, kleiner Kopfumfang, mandelförmige Augen mit Hautfalte am inneren Augenwinkel, flacher Nasenrücken, kleine tief angesetzte Ohren, offene Mundhaltung mit vorgestreckter Zunge, kurzer Hals, Hände mit kurzen Fingern und durchgehender Handfurche. Häufig sind angeborene Herzfehler, Fehlbildungen im Magen-Darmtrakt, Seh- und Hörstörungen und die Neigung zu Infektionskrankheiten und Leukämien. Während früher 90 % der Patienten vor dem 25. Lebensjahr starben, hat sich heute durch frühzeitige Behandlung die mittlere Lebenserwartung auf fünfzig und mehr Jahre verbessert. Bei individueller Förderung können die Patienten ein weitgehend selbständiges Leben führen.

### **Krankheitsrisiko in Abhängigkeit vom Alter der Schwangeren**

Die Neuerkrankungen an Down Syndrom liegen bezogen auf alle Geburten für alle Altersgruppen bei 1:600 bis 1:1000. Sie steigen mit fortschreitendem Alter der Mutter (Abbildung). Bei einer 35-jährigen Schwangeren wird das Risiko auf 1:365 (0,274 %) angesetzt. Ein Drittel der Kinder mit Down Syndrom werden von Frauen über 35 Jahren, zwei Drittel von der größeren Zahl der Schwangeren unter 35 Jahren geboren, d.h. von den über 30.000 in der Bundesrepublik Deutschland lebenden Patienten mit Down Syndrom wurden über 20.000 von Müttern unter dem 35. Lebensjahr geboren.



Die gesetzliche Krankenversicherung ermöglicht allen Schwangeren ab dem 35. Lebensjahr eine humangenetische Untersuchung (Chromosomenanalyse) des Kindes mit der die Diagnose des Down Syndroms mit nahezu absoluter Treffsicherheit (> 99,9 %) gestellt werden kann. Die für diese Untersuchung notwendige Gewinnung von kindlichem Untersuchungsmaterial macht einen Eingriff in die Fruchtblase (Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) notwendig. Wegen der für das Kind nicht ganz auszuschließenden Gefahr bei

diesen Eingriffen (die Amniozentese ist mit einem Abortrisiko von mindestens 0,5 - 1,0 % belastet; höheres Risiko mit steigendem Alter), wird versucht mit nicht invasiven pränatalen Risiko-Testen das Risiko eines Down Syndrom abzuschätzen, um so die Entscheidung zur invasiven Diagnostik zu erleichtern.

### **Pränatale Risiko-Teste**

Bei dem **Triple-Test** werden nach der 14. Schwangerschaftswoche das in der fetalen Leber gebildete  $\alpha$ 1-Fetoprotein (AFP, fetales Albuminäquivalent) und die im Mutterkuchen (Plazenta) gebildeten Hormone freies Östriol und  $\beta$ -Choriongonadotropin ( $\beta$ -HCG) gemessen. Sie treten in das mütterliche Blut über und können dort bestimmt werden. Beim Down Syndrom sind  $\alpha$ 1-Fetoprotein und Östriol vermindert,  $\beta$ -HCG dagegen vermehrt. Aus den Messdaten wird unter Einbeziehung von Alter und Körpergewicht der Mutter sowie der Schwangerschaftsdauer das Risiko eines Down Syndroms berechnet. Liegt das Risiko über 1:365 (0,274 %), gilt der Test als auffällig (positiv).

Die Erkennungsrate des Triple-Tests beträgt 60 %, d. h. 40 % der an Down Syndrom erkrankten Kinder werden noch übersehen. Die Rate der falsch erhöhten Risiken (falsch positive) beträgt 5 %. Der Triple-Test ermöglicht auch eine Risikoabschätzung für andere Chromosomenstörungen wie Turner Syndrom, Edwards Syndrom (Trisomie 18), die Triploidie (Verdreifachung aller Chromosomen) sowie für Missbildungen wie Wirbelsäulen- und Bauchwanddefekte bei denen die AFP-Konzentration im mütterlichen Blut erhöht ist.

Der **Double-Test** kann bereits nach der 11. bis zur 14. Schwangerschaftswoche als Suchtest für ein Down Syndrom eingesetzt werden. Gemessen werden das in der Plazenta gebildete Schwangerschafts-assoziierte Protein A (PAPP-A) und  $\beta$ -HCG. PAPP-A ist bei Schwangeren mit einem an Trisomie erkrankten Feten erniedrigt,  $\beta$ -HCG erhöht. Unter Einbeziehung des mütterlichen Alters wird das Risiko für ein Down Syndrom berechnet. Die Erkennungsrate liegt bei 60 - 70 %, die Rate der falsch positiven beträgt 5 %.

Die gefahrlose Messung der fetalen **Nackentransparenz** mit einem besonders differenzierten Ultraschallverfahren scheint die pränatale Erkennungsrate von Kindern mit Down Syndrom deutlich zu verbessern. Die fetale Nackentransparenz (Nackendichte) entsteht durch eine Flüssigkeitsansammlung, deren Dicke kontinuierlich um etwa 0,5 mm, von 2,3 mm in der 11+0 SSW auf 2,8 mm in der 13+6 SSW, zunimmt und bei Kindern mit einer Trisomie verbreitert ist. Das Risiko errechnet sich aus der Dicke der Nackentransparenz, der Größe des Feten, dem mütterlichen Alter, gegebenenfalls auch aus vorausgegangenen Schwangerschaften mit Trisomien. Die Erkennungsrate des Down Syndroms liegt bei etwa 80 %. Die Rate der falsch positiven beträgt 20 %.

Biochemische Parameter wie PAPP-A und freies  $\beta$ -HCG können ebenfalls in diese Risikoabwägung mit einbezogen werden, wodurch sich die Erkennungsrate auf nahezu 90 % erhöht. Die Rate der falsch-positiven beträgt dann 6,7 %.

### **Pränatale Diagnostik des Down Syndroms**

Ergeben die pränatalen Risiko-Teste ein erhöhtes Risiko für ein Down Syndrom, muss dieses wegen der hohen Rate falsch positiver Risikoabschätzungen durch eine Chromosomenanalyse bestätigt werden.

Bei der **Fruchtwasserpunktion** (Amniozentese) zwischen der 14. und 18. SSW sticht der Arzt mit einer dünnen Hohlnadel durch die Bauchdecke in die Fruchtblase und entnimmt etwa 15 - 20 mL Fruchtwasser. Hieraus werden kindliche Haut- und Schleimhautzellen im Labor in Zellkulturen zum Wachsen angeregt, sodass nach etwa zwei Wochen eine Chromosomenanalyse erfolgen kann.

Bei der **Chorionzottenbiopsie** zwischen der 9. und 12. SSW erfolgt je nach Lage des Feten die Entnahme von Zellen aus der Plazenta entweder durch die Bauchdecke (transabdominal) oder durch den Muttermund (transzervikal). Nach Anzucht der Zellen ist das Ergebnis der Chromosomenanalyse ebenfalls nach etwa zwei Wochen verfügbar. Das Risiko einer Fehlgeburt bei diesem Eingriff wird mit etwa 1 % beziffert.

Ab der 18. SSW kann mit einer sehr dünnen Kanüle durch eine Nabelschnurpunktion kindliches Blut erhalten werden mit dem sich innerhalb weniger Tage eine Chromosomenbestimmung vornehmen lässt. Das Risiko einer Fehlgeburt wird hierbei mit 1 bis 3 % angegeben.

### **Karyogramm und pränataler "Schnelltest"**

Bei einem Karyogramm werden die gefärbten Chromosomen von mindestens 15 Zellen während der Zellteilung analysiert (siehe Titelbild). Voraussetzung hierfür ist die zeitaufwendige Kultivierung der Zellen. Das Karyogramm ist in fraglichen Situationen die Untersuchungsmethode der Wahl.

Mit dem **pränatalen Schnelltest** kann bereits innerhalb eines Tages nach der Amniozentese ein Down Syndrom oder eine andere Trisomie nachgewiesen werden, sofern geeignetes Zellmaterial erhalten wurde. Im Gegensatz zum Karyogramm werden für diese Untersuchung keine Zellen im Stadium der Zellteilung benötigt, sodass die langwierige Zellkultur entfällt. Mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung kann sichtbar gemacht werden, wie viele der Chromosomen Nr. 21 sich in den Zellkernen befinden. Bei einer Trisomie 21 erkennt man drei Signale (siehe Titelbild).

Die **Indikation** für einen **pränatalen Suchtest** ist dann gegeben, wenn Schwangere ab dem 35. Lebensjahr eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine pränatale Diagnostik mit invasiver Materialgewinnung wünschen oder wenn Schwangere unter 35 Jahren erfahren wollen, ob das Risiko eines Kindes mit Down Syndrom höher ist als ihr statistisches Altersrisiko.

**Indikationen** für die **pränatale Diagnostik** sind Schwangerschaften im Alter von über 35 Jahren, bekannte familiäre Chromosomenstörungen oder vorangegangene Fehlgeburten mit Chromosomenanomalien.

SSW	Untersuchung	Erkennung-rate	falsch positiv
<b>Pränatale Diagnostik</b>			
	Chromosomenanalyse	> 99,9 %	< 0,1 %
	Pränataler Schnelltest	95 - 97 %	
<b>Risiko-Teste</b>			
11+1 - 13+6	Double-Test	60 - 70 %	5 %
11+1 - 13+6	Nackentransparenz	80 %	20 %
11+1 - 13+6	Double-Test und Nackentransparenz	90 %	6,7 %
14+1 - 19+6	Triple-Test	60 %	5 %

### Genetische Beratung

Auch bei unauffälligen Suchtesten sollte der Schwangeren das Restrisiko bewusst gemacht werden. Vor einer vorgeburtlichen Diagnostik muss sich jede Schwangere und jedes Paar mit der Frage auseinandersetzen, ob sie sich im Falle eines Kindes mit Down Syndrom für einen Abbruch der Schwangerschaft entscheiden würden. Falls ein erhöhtes Risiko besteht und eine vorgeburtliche Diagnostik vorgeschlagen wird, ist selbstverständlich auch die Ablehnung solcher Untersuchungen zu akzeptieren und die Entscheidung der Eltern mitzutragen.

Sollte die vorgeburtliche Diagnostik ergeben, dass bei dem Kind eine Chromosomenstörung besteht, muss jede Schwangere und jedes Paar abwägen, ob die Schädigung des ungeborenen Kindes so schwerwiegend ist, dass nur ein Schwangerschaftsabbruch als Lösung in Frage kommt oder ob ein gemeinsames Leben mit diesem Kind möglich ist. Den Eltern bei diesen Entscheidungen zu helfen, ist die Aufgabe und das Ziel der genetischen Beratung.