



Genetische Beratung bei Monosomie 22q11.2 (bzw. Deletion 22q11)

Dr. med. Andreas Dufke

Abt. für Medizinische Genetik des Instituts für Humangenetik am Universitätsklinikum Tübingen

Was ist eine Genetische Beratung?

Genetische Beratung ist zunächst ein ärztliches Angebot für Familien, Paare und einzelne Ratsuchende, bestehende Bedenken, Sorgen und Ängste im Zusammenhang mit einer in der Familie oder bei sich selbst vorliegenden Erkrankung zu besprechen, um eine individuelle Situationseinschätzung zu ermöglichen. Sie kann bei Paaren mit Kinderwunsch helfen, Fragen im Rahmen der Familienplanung zu klären. Die Inanspruchnahme einer Genetischen Beratung ist freiwillig, die Genetische Beratung erfolgt nie aktiv und ist nicht-direktiv, d.h. sowohl die Entscheidung zur Genetischen Beratung, als auch die Entscheidung für oder gegen genetische Untersuchungen liegt immer bei den Ratsuchenden selbst. Die Durchführung einer genetischen Diagnostik ist also nicht eine zwingende Konsequenz einer Genetischen Beratung, vielmehr soll

die Beratung den Ratsuchenden helfen eine eigenständige Entscheidung zu treffen, ob und zu welchem Zeitpunkt eine Untersuchung durchgeführt wird.

Umgekehrt sollten genetische Befunde, insbesondere bei auffälligem Untersuchungsergebnis, wegen der persönlichen und familiären Tragweite immer zusammen mit dem Angebot einer Genetischen Beratung mitgeteilt werden.

Die Genetische Beratung informiert umfassend über die Möglichkeiten und Grenzen genetischer Untersuchungen. Allen genetischen Untersuchungen ist gemein, dass sie auch Bedeutung für weitere Familienangehörige und deren Nachkommen erlangen können. Dennoch ergeben sich erhebliche Unterschiede im Umgang mit genetischen Befunden, abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt und vor welchem Hintergrund eine genetische Untersuchung durchgeführt wurde.

Genetische Beratung bei Monosomie 22q11.2

Die Vermittlung medizinischer und nichtmedizinischer Hilfestellungen, wie Hinweise auf spezialisierte klinische Zentren, Selbsthilfegruppen, psychologische Betreuungsmöglichkeiten usw. können ebenfalls Inhalt der Beratung sein. Bei der relativen Seltenheit der Erkrankung betreuen viele Ärzte in ihrer Praxis keinen oder nur einen Patienten mit Monosomie 22q11.2. In der Routine des Praxis- oder Klinikalltags bleibt wenig Zeit, sich aktuell und umfassend über alle Aspekte der Erkrankung zu informieren (allein im Jahr 2003 sind über 150 Artikel zur Monosomie

22q11.2 in medizinischen Fachzeitschriften erschienen) und eine ausführliche Aufklärung zu gewährleisten. Speziell im Zusammenhang mit der Monosomie 22q11.2 kann es auch Aufgabe der Genetischen Beratung sein, über das klinische Spektrum der dadurch verursachten Krankheitsbilder aufzuklären und über die Möglichkeiten der klinischen Betreuung zu informieren.

Dieser Beitrag kann und soll keine Genetische Beratung ersetzen, sondern vielmehr einen Einblick in Inhalte der Genetischen Beratung im Zusammenhang mit der Monosomie 22q11.2 geben.

Beispiele für Beratungsanlässe bei Monosomie 22q11.2:

- **Beratung von Eltern eines betroffenen Kindes**

Der häufigste Beratungsanlass im Zusammenhang mit der Monosomie 22q11.2 an unserer Abteilung ist die Erläuterung eines auffälligen Befundes nach molekularzytogenetisch gesicherter Diagnose bei einem betroffenen Kind. Die Fragen und zu besprechenden Themen hängen auch vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab. Wird die Monosomie 22q11.2 bereits im Neugeborenenalter wegen eines Herzfehlers diagnostiziert, haben die Eltern andere Fragen und Ängste als Eltern eines Kleinkindes mit einer im Vordergrund stehenden Entwicklungsverzögerung, bei dem

die Diagnose eventuell erst nach einer langjährigen Odyssee durch eine Vielzahl klinischer Einrichtungen gestellt wurde.

Aufgabe der Genetischen Beratung ist es, die Ratsuchenden objektiv über die potentielle Erkrankungsausprägung, die Grenzen der individuellen Vorhersagekraft der genetischen Diagnostik und die Möglichkeiten genetischer Untersuchungen im Zusammenhang mit der Familienplanung zu informieren.

Eltern betroffener Neugeborener beschäftigt immer die Frage nach der individuellen Prognose ihres Kindes. Im Zusammenhang mit der Monosomie 22q11.2 sind über 180 verschiedene Symptome beschrieben. Keines dieser Symptome ist

obligat, und die klinische Ausprägung ist äußerst unterschiedlich. Dies führt dazu, dass auch innerhalb einer Familie unterschiedliche Krankheitsverläufe auftreten können. Die Vorhersagekraft der genetischen Untersuchung im Hinblick auf die individuelle Prognose ist damit relativ gering. Häufig ist es für Eltern unbefriedigend und unverständlich, wenn zur Prognose aufgrund der genetischen Untersuchung keine Aussage möglich ist. Allein die Erläuterung der biologisch-genetischen Grundlagen und die Aufklärung über die Variabilität der Erkrankungsverläufe können bereits helfen, Schwierigkeiten im Umgang mit der Diagnose zu verringern. Das Wissen, dass bestimmte klinische Probleme auftreten können, hilft diese frühzeitig zu erfassen um ggf. gezielt Vorsorgemaßnahmen zu ergreifen.

Für Eltern von Kleinkindern oder Kindern im Vorschulalter steht die Frage nach der individuellen Prognose oftmals nicht mehr an erster Stelle. Dennoch ist auch hier eine Aufklärung über die Variabilität der klinischen Symptomatik notwendig. Von manchen Eltern wird die Diagnose angezweifelt, da die Probleme des eigenen Kindes nicht mit dem Bild der Erkrankung übereinstimmen, welches sich die Eltern aufgrund eigener Literaturrecherche oder ungeprüfter Informationen aus dem Internet gemacht haben. Manche unbegründeten Ängste, wie z.B. dass

sich Organfehlbildungen noch entwickeln könnten, können ausgeräumt werden.

Fast immer kommt die Frage nach der Ursache der genetischen Veränderung und oftmals bestehen auch Ängste, dass in der Schwangerschaft etwas „falsch gemacht“ wurde. Auch wenn wir nicht wissen, welcher Mechanismus zur Monosomie 22q11.2 führt, gibt es keine Hinweise auf äußere Ursachen, welche eine solche Veränderung begünstigen würden. Da die Veränderung bereits in der Ei- oder Spermienzelle vorgelegen hat, können äußere Einflüsse in der Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

- **Beratung Erwachsener mit Monosomie 22q11.2**

Ein Sonderfall stellt die Genetische Beratung bei Erwachsenen mit Monosomie 22q11.2 dar. Wenn die Betroffenen noch bei den Eltern leben oder enger Kontakt besteht, ist eine gemeinsame Beratung mit den Eltern sinnvoll. Möglicherweise steht auch eigener Kinderwunsch bei den Betroffenen im Vordergrund. Dann sollte der Partner unbedingt in die Beratungssituation mit einbezogen werden. Genetische Beratungen bei Erwachsenen erfordern ein besonderes Maß an Einfühlungsvermögen. Wie steht der nicht betroffene Partner zur Diagnose? Wird ein eventuell betroffenes Kind von beiden Partnern akzeptiert? Ist der betroffene Elternteil physisch und psychisch in der Lage, ein Kind großzuziehen? Diese Fragen können in einer Genetischen Beratung sicher nicht abschließend beantwortet werden, die potentiellen Probleme sind den Paaren jedoch oft in ihrer Tragweite

nicht bewusst, und es ist Aufgabe der Beratung, diese anzusprechen.

- **Vorgeburtliche Diagnostik bei Auffälligkeiten im Ultraschall**

Eine weitere Beratungssituation im Zusammenhang mit der Monosomie 22q11.2 ist die Frage nach vorgeburtlicher Diagnostik bei kindlichen Auffälligkeiten im Ultraschall, vor allem bei Hinweisen auf einen Herzfehler. Nicht selten werden kindliche Fehlbildungen erst spät in der Schwangerschaft, d.h. um oder nach der 20. Schwangerschaftswoche entdeckt. Von den Frauenärzten wird je nach Befund dann eine Untersuchung der fetalen Chromosomen mit Untersuchung auf eine Monosomie 22q11.2 angeboten und teilweise empfohlen. Eine Untersuchung nach Fruchtwasserpunktion dauert in aller Regel 2 Wochen. Für die werdenden Eltern kommt diese Situation meist unerwartet, die Tragweite der Untersuchung kann kaum abgeschätzt werden. Die werdenden Eltern haben üblicherweise kein Vorwissen über die klinische Symptomatik der Monosomie 22q11.2 und die Variabilität der Erkrankung. Gerade im Zusammenhang mit vorgeburtlichen Untersuchungen, bei denen im Falle eines auffälligen Befundes keine Heilung möglich ist und eine Entscheidung zwischen Austragen der Schwangerschaft oder Schwangerschaftsabbruch getroffen werden muss, ist eine ausführliche genetische Beratung unabdingbare Voraus-

setzung für eine eigenverantwortliche Entscheidung der Schwangeren. An unserer Einrichtung wird eine vorgeburtliche Untersuchung der Monosomie 22q11.2 im Einvernehmen mit den zuweisenden Frauenärzten ausschließlich nach vorheriger Genetischer Beratung und Aufklärung über die eingeschränkte prognostische Aussagekraft angeboten.

Gerade in dieser schwierigen Situation müssen die ausführliche Information und der o.g. Grundsatz der nicht-direktiven Beratung im Vordergrund stehen!

- **Grundlagen der Genetik und der genetischen Diagnostik bei Monosomie 22q11.2**

Die Häufigkeit der Erkrankungen, die unter dem Oberbegriff Mikrodeletions-syndrom 22q11.2 entsprechend der genetischen Ursache zusammengefasst werden, wird in der Bevölkerung mit etwa 1:4000 angegeben. Es handelt sich um einen bei der herkömmlichen Chromosomenuntersuchung nicht erkennbaren Verlust mehrerer benachbarter Gene (= Mikrodeletion) innerhalb der Chromosomenregion 22q11.2. Da somit nur ein Chromosom 22 vollständig vorhanden ist spricht man auch von einer Monosomie der Region 22q11.2. Alle Chromosomenstörungen, somit auch die Monosomie 22q11.2, führen wegen der Beteiligung mehrerer Gene zu Auffälligkeiten an verschiedenen Organsystemen. Die Ursache der ausgeprägten Variabilität der klinischen Symptomatik mit schwerstbetroffenen Neugeborenen bis zu klinisch fast

unauffälligen Erwachsenen auch innerhalb einer Familie ist nicht geklärt.

Manche Eltern haben das Gefühl, sie seien „schuld“ an einer bei einem Kind neu aufgetretenen Chromosomenstörung und befürchten, keinen normalen Chromosomensatz weitergeben zu können. Der genaue Entstehungsmechanismus der Monosomie 22q11.2 ist nicht bekannt. Tatsache ist jedoch, dass fast jede 5. erkannte Schwangerschaft mit einer Fehlgeburt endet und bei etwa 50% aller untersuchten Fehlgeburten Chromosomenstörungen gefunden werden aber nur bei 0,5% aller Neugeborenen. Chromosomenstörungen stellen also keine Ausnahme dar, sondern sind ein häufiger Fehler der Natur bei der Weitergabe der Erbanlagen in der Ei- bzw. Samenzelle an die Nachkommen. Die Ausnahme liegt vielmehr darin, dass der Verlust eines kleinen Abschnittes auf Chromosom 22 im Gegensatz zu Störungen in anderen, teilweise ebenso kleinen chromosomalen Bereichen mit dem Leben vereinbar ist. Die Geburt eines Kindes mit neu entstandener Monosomie 22q11.2 kann somit nicht als eine besondere Anfälligkeit für Chromosomenstörungen gewertet werden.

- **Angebot einer Diagnostik auf Trägereigenschaft**

In einigen wenigen Familien jedoch hat auch einer der Eltern eines betroffenen Kindes, obwohl er selbst klinisch fast keine Symptome zeigt, ebenfalls eine Monosomie 22q11.2.

Aus diesem Grund ist allen Eltern eines Kindes mit Monosomie 22q11.2 eine Chromosomenuntersuchung mit molekulargenetischer Kontrolle der kritischen Region auf Chromosom 22 anzubieten.

Im Falle eines unauffälligen Befundes ist nicht von einer relevant erhöhten Wiederholungswahrscheinlichkeit einer Monosomie 22q11.2 bei weiteren Nachkommen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auszugehen. Der auffällige Befund bei dem betroffenen Kind hat dann auch keine Bedeutung für weitere Familienmitglieder, weder für deren persönliche Gesundheit noch für deren Nachkommen.

Liegt eine Monosomie 22q11.2 bei einem der Eltern vor, kann dies weitreichende Konsequenzen haben. Der für die Weitergabe der Veränderung an ein möglicherweise schwer betroffenes Kind verantwortliche Elternteil ist identifiziert. Die Probleme, die aus diesem Wissen für die Familie entstehen können, sind offensichtlich. Andererseits kann der Befund klinische Konsequenzen haben und eventuelle gesundheitliche Probleme, welche bis dahin nicht erklärt oder nicht ausreichend behandelt bzw. kontrolliert wurden, können nun gezielt angegangen werden. Bei Nachweis einer Monosomie 22q11.2 bei einem Elternteil ist die

Wahrscheinlichkeit, dass die Veränderung bei einer weiteren Schwangerschaft an ein Kind weitergegeben wird mit 50% anzugeben, ohne dass eine Aussage zur Ausprägung der Erkrankung gemacht werden kann. Nicht zuletzt kann der Befund auch von Bedeutung für weitere Familienangehörige sein, welche nun abhängig vom Verwandtschaftsgrad auch Anlageträger sein können.

Letztlich ist nur nach einer gezielten Untersuchung der Eltern eine sichere Aussage zur Wiederholungswahrscheinlichkeit bei weiteren Nachkommen möglich. Diese Untersuchung kann somit bedeutsam für die weitere Familienplanung und die Betreuung bzw. Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen bei einer weiteren Schwangerschaft sein.

Unsere Erfahrung zeigt, dass eine genetische Untersuchung auf Trägereigenschaft nach einer ersten Beratung von den Eltern etwa genauso häufig gewünscht wie zunächst abgelehnt wird. Findet die Genetische Beratung bei Eltern betroffener Neugeborener in zeitlicher Nähe zur Diagnosestellung statt, überwiegt teilweise die Angst, dass bei einem auffälligen Befund der krankheitsverursachende und somit „schuldige“ Elternteil identifiziert wird. Erst mit ausreichendem zeitlichen Abstand zur Diagnosestellung und mit zunehmender Akzeptanz der Erkrankung des Kindes tritt die Frage der Familienplanung wieder in den

Vordergrund. Eine Reihe von Ratsuchenden entscheidet sich erst dann für eine eigene genetische Untersuchung. Aufgabe der Genetischen Beratung ist es, umfassend über die Bedeutung und möglichen Konsequenzen einer Trägerdiagnostik bei den Eltern aufzuklären. Es gehört nicht zur Aufgabe des genetischen Beraters, den Eltern diese Entscheidung abzunehmen oder gar eine Entscheidungsmöglichkeit zu favorisieren (nicht-direktive Beratung).

- **Angebot einer vorgeburtlichen Diagnostik**

Unabhängig von einer Untersuchung der Eltern selbst, muss allen Eltern eines Kindes mit Monosomie 22q11.2 bei einer Schwangerschaft eine vorgeburtliche Untersuchung der fetalen Chromosomen, z.B. nach Fruchtwasserentnahme angeboten werden. Die Genetische Beratung kann umfassend über die Aussagemöglichkeiten, aber auch die Grenzen und Schwierigkeiten vorgeburtlicher Untersuchungen informieren.

Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass bei einer herkömmlichen Chromosomenuntersuchung eine Monosomie 22q11.2 nicht erkannt werden kann und das untersuchende Labor im Vorfeld über die Zusatzuntersuchung informiert werden muss.

Wie bereits bei der Diagnostik auf Trägereigenschaften liegt die Entscheidung für oder gegen eine vorgeburtliche Chromosomenuntersuchung immer bei den Eltern. Es kann und darf wieder nicht Aufgabe des genetischen Beraters oder an-

derer Ärzte sein, die werdenden Eltern aufgrund der familiären Vorgeschichte in Richtung einer vorgeburtlichen Chromosomenuntersuchung zu beeinflussen. Es muss betont werden, dass die Möglichkeit der vorgeburtlichen Untersuchung für viele Eltern eine Grundlage darstellt, überhaupt den Mut für eine weitere Schwangerschaft aufzu-

bringen, und dass eine Entscheidung gegen ein möglicherweise zweites betroffenes Kind keine Entscheidung gegen das geborene Kind ist. Die körperliche und seelische Belastung bei der Betreuung eines betroffenen Kindes und damit auch die Beurteilung, ob ein weiteres Kind mit einer angeborenen Störung in der Familie versorgt werden kann, kann letztlich nur von den Eltern selbst beurteilt werden.

Was geschieht in einer humangenetischen Beratung?

Die Inhalte einer Genetischen Beratung betreffen meist mehrere Familienmitglieder, so dass in aller Regel die Anwesenheit beider Partner wünschenswert ist.

Die Gesprächsdauer beträgt etwa 1-2 Stunden. Manchmal können mehrere Gespräche notwendig sein. Nach Klärung der individuellen Fragestellung, erfolgt eine Erhebung der persönlichen krankheitsrelevanten Daten sowie eine Stammbaumerhebung mit besonderer Berücksichtigung familiärer Belastungen. Zum Gespräch sollten möglichst ärztliche Befundberichte vorliegen.

Der Schwerpunkt der Genetischen Beratung liegt, abhängig von der Fragestellung, in der Aufklärung über die genetischen Grundlagen der Erkrankung sowie den Möglichkeiten und der Bedeutung diagnostischer Maßnahmen. In jeder genetischen Beratung wird auf die allgemeine Grundwahrscheinlichkeit für angeborene Störungen und deren

Ursachen eingegangen. Es wird eine Abschätzung der individuellen Wiederholungswahrscheinlichkeit für eine bestimmte Erkrankung vorgenommen. Diese muss das höchste individuelle Risiko beinhalten, oftmals können jedoch Ängste abgebaut werden. Durch formale Analyse des Stammbaumes oder durch Einleitung genetischer Untersuchungen ist in vielen Fällen eine eindeutige Aussage zur Wiederholungswahrscheinlichkeit möglich.

Bei genetisch diagnostizierbaren Erkrankungen, wie der Monosomie 22q11.2, muss besprochen werden, inwieweit genetische Untersuchungen bei den Eltern eines so Betroffenen für die Lebens- und Familienplanung der Ratsuchenden hilfreich sein können.

Erst nach ausführlicher Erläuterung etwaiger Untersuchungsmöglichkeiten und deren Konsequenzen wird die Entscheidung zu weiteren Untersuchungen von den Ratsuchenden getroffen.

Praktische Hinweise

Die Kosten der Genetischen Beratung und genetischer Untersuchungen werden von den Krankenkassen übernommen.

Erforderlich ist eine Überweisung durch einen betreuenden Arzt, dessen Budget dadurch nicht belastet wird.

Über das örtliche Angebot genetischer Diagnostik und der Beratungsmöglichkeiten mit Adressen-

verzeichnis informiert ausführlich die Homepage des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH) (<http://www.bvmedgen.de>). Genetische Beratungen dürfen von Fachärzten, Ärzten, die in einer hierfür zugelassenen Einrichtung angestellt sind, oder Ärzten unterschiedlicher Facharzttrichtungen mit der Zusatzbezeichnung „Medizinische Genetik“ durchgeführt werden.

Dr. med. Andreas Dufke
 Institut für Humangenetik,
 Abt. für Medizinische Genetik
 Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. O. Rieß

Calwerstrasse 7, 72076 Tübingen
 Tel.: +49(0)7071/29-72288,
 Fax: 07071/29-5228
 Email: andreas.dufke@med.uni-tuebingen.de

Gemeinnützig anerkannt Finanzamt Kempten, StNr. 109/50677 - Vereinsregister AG Kempten VR 200148

Impressum: - med-Berichte wird herausgegeben vom Verein Kinder mit Deletionssyndrom 22q11,
 (KiDS-22q11) e.V. Blumenweg 2, 87448 Waltenhofen
 - Nachdruck, auch nur auszugsweise nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Herausgebers. war med_004
 - Redaktion: Dr. Gudrun Fahrenholz - KiDS-22q11-Medizinischer-Beirat / Layout: Ulrich Geckeler V1.3
 home: <http://www.kids-22q11.com> ISSN: 1863-1576 Druck 08/2008