

ÜBERSICHTSARBEIT

Pränataldiagnostik genetischer Erkrankungen

Peter Wieacker, Johannes Steinhard

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Pränataldiagnostik ist ein Teilbereich der klinischen Genetik und Frauenheilkunde. Sie ist ein typisches Beispiel für die effektive Verbindung von theoretischer und klinischer Medizin. Meilensteine auf diesem Weg waren einerseits die Entwicklung zytogenetischer, molekulargenetischer und molekularzytogenetischer Methoden und andererseits der Fortschritt in der Sonographie. Dieses Verfahren ermöglicht es, das Risiko invasiver Eingriffe zu senken und die Diagnostik von Fehlbildungen zunehmend früher und zuverlässiger zu gestalten.

Methode: Es wird ein Überblick gegeben über selektiv recherchierte Literatur unter Berücksichtigung von Leitlinien und Empfehlungen.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Der häufigste Anlass für eine invasive Pränataldiagnostik ist der Wunsch nach einer Beurteilung des embryonalen/fetalen Chromosomensatzes. Monogen bedingte Erkrankungen können zunehmend pränatal diagnostiziert werden, wobei man je nach Fragestellung Gentests anwendet oder biochemisch untersucht. Polygen-multifaktorielle Erkrankungen können derzeit über genetische Tests nicht zuverlässig diagnostiziert, aber im Falle von Fehlbildungen teilweise durch Ultraschall pränatal festgestellt werden. Möglichkeiten und Grenzen invasiver und nichtinvasiver Verfahren der Pränataldiagnostik werden diskutiert.

► Zitierweise

Wieacker P, Steinhard J: The prenatal diagnosis of genetic diseases. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(48): 857–62. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0857

Der Begriff Pränataldiagnostik umfasst die Gesamtheit aller diagnostischen Bemühungen, Informationen über das Embryo oder den Feten zu erhalten. Im engeren Sinne wird darunter die vorgeburtliche Diagnostik genetisch bedingter Erkrankungen oder deren Dispositionen verstanden. In Anbetracht der Fortschritte auf diesem Gebiet wurden 1998 von der Bundesärztekammer Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen veröffentlicht (1).

Bei etwa 4 % aller Neugeborenen liegt eine erblich bedingte oder mitbedingte Erkrankung vor. Erblich mit determinierte Krankheiten kann man in drei Gruppen einteilen:

- Chromosomenaberrationen
- monogen bedingte Erkrankungen, die jeweils auf eine einzelne mutierte Erbanlage zurückzuführen sind
- polygen-multifaktorielle Krankheiten, die jeweils durch mehrere Erbanlagen und exogene Faktoren bedingt sind.

Im Folgenden werden die Möglichkeiten und Grenzen der Pränataldiagnostik chromosomaler Aberrationen und monogen erblicher Erkrankungen diskutiert. Auf die Ultraschalldiagnostik zur vorgeburtlichen Diagnostik von Fehlbildungen – isoliert oder im Rahmen übergeordneter Erkrankungen, die auch monogen vererbt werden können – wird in dieser Übersicht nicht eingegangen.

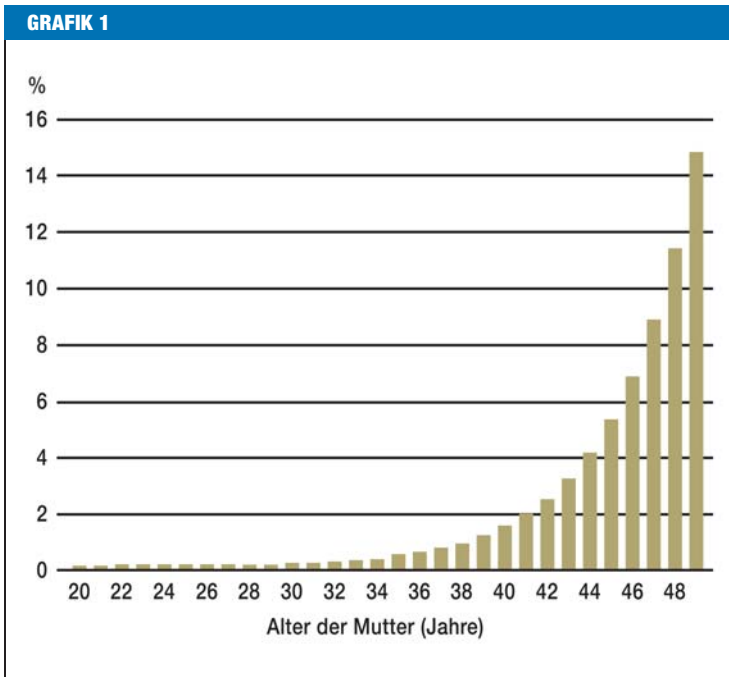
Pränataldiagnostik von Chromosomenstörungen

Typische Anlässe für eine vorgeburtliche Chromosomendiagnostik sind:

- Das mütterliche Alter: Mit steigendem Alter der Mutter nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenstörung beim Kind zu (*Grafik*). Bei etwa der Hälfte der Chromosomenstörungen handelt es sich um eine Trisomie 21 (Down-Syndrom) (2).
- Das Ergebnis eines nichtinvasiven Screening-Verfahrens.
- Ein sonographischer Befund, der den Verdacht auf eine Chromosomenstörung nahelegt.
- Eine Chromosomenstörung wie Translokation, Inversion oder Insertion bei einem Elternteil. In diesem Fall ist die Wahrscheinlichkeit einer unbalancierten Chromosomenstörung beim Kind über das mütterliche altersbedingte Risiko erhöht.

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Münster:
Prof. Dr. med. Wieacker

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bereich Pränatale Medizin, Universitätsklinikum Münster: Dr. med. Steinhard



Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenstörung beim geborenen Kind in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter (nach Hooke, 1981) (2)

- Eine vorhandene Chromosomenstörung bei einem Kind des Paares: Zum Beispiel ist nach der Geburt eines Kindes mit einer freien Trisomie das Risiko einer numerischen Chromosomenaberration bei jedem weiteren Kind um circa 1 % gegenüber gleichaltrigen Eltern erhöht (3).

Da für eine Chromosomenanalyse fetale Zellen erforderlich sind, ist ein entsprechender Eingriff notwendig. Hierfür stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, wobei die Wahl sich nach dem Schwangerschaftsalter, der Fragestellung und dem Eingriffsrisiko richtet (Tabelle 1, eKasten 1).

Amniozentese

Die Amniozentese wird typischerweise zwischen der 15. und 17. Schwangerschaftswoche post menstruationem (p.m.) unter sonographischer Kontrolle durchgeführt. Das eingriffsbedingte Fehlgeburtsrisiko liegt bei 0,5–1 % (3). In der Regel werden circa 15 mL Fruchtwasser entnommen. Für die Chromosomenanalyse ist zuvor eine Kultivierung der Amnionzellen erforderlich, die durchschnittlich zwei Wochen dauert. Anschließend werden Metaphasen numerisch und strukturell analysiert (Abbildung 1). Aus dem nativen Fruchtwasser bestimmt man das Alpha-Fetoprotein (AFP), dessen Konzentration bei offenen Neuralrohrdefekten, aber auch bei einigen anderen Spaltbildungen wie Gastroschisis erhöht ist. Bei erhöhtem AFP-Wert wird die Acetylcholinesterase als Marker für Neuralrohrdefekte bestimmt (eKasten 2).

Im Rahmen einer Amniozentese kann zusätzlich ein sogenannter pränataler Schnelltest an unkultivierten

Fruchtwasserzellen zur Ergänzung der konventionellen zytogenetischen Diagnostik eingesetzt werden. Durch FISH-Analyse (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) mit chromosomenspezifischen Sonden an Interphasekernen oder durch molekulargenetische Untersuchungen von hochpolymorphen Markern an einer DNA-Probe, die aus nativen Amnionzellen isoliert wurde, kann eine Aussage über numerische Störungen der Chromosomen 13, 18, 21, X und Y getroffen werden (Abbildung 2). Mit diesem Test kann die häufigsten Chromosomenstörungen erfassen. Das Ergebnis der Untersuchung liegt bereits nach ein bis drei Tagen vor. Der Test ist vor allem dann bedeutsam, wenn im Ultraschall morphologische Auffälligkeiten festgestellt werden, die auf die genannten Aberrationen hinweisen, und wenn bei fortgeschrittener Schwangerschaft kurzfristig ein Ergebnis angestrebt wird. Ein pränataler Schnelltest kann zwar bei unauffälligem Befund zur Beruhigung der Schwangeren beitragen, aber er kann die Karyotypisierung nicht ersetzen (<http://gfhev.de/de/Leitlinien/index.htm>).

Chorionzottenbiopsie

Die Chorionzottenbiopsie (CVS, „chorionic villus sampling“) wird typischerweise in der 11./12. Schwangerschaftswoche p.m. durchgeführt. Eine CVS sollte nicht vor der 11. Schwangerschaftswoche erfolgen, da das Risiko für Extremitätenfehlbildungen sonst ansteigt. Als Ursache hierfür wird eine plazentare Traumatisierung mit Gefäßinfarkten in einer kritischen Entwicklungsphase diskutiert. Die CVS kann je nach Lage des Chorions transzervikal oder transabdominal vorgenommen werden. Die Chromosomenanalyse erfolgt sowohl nach Direktpräparation oder Kurzzeitkultur (1 Tag) als auch nach Langzeitkultur (7–10 Tage). Bei entsprechender Erfahrung dürfte das eingriffsbedingte Fehlgeburtsrisiko in der Größenordnung von bis zu 1 % liegen (eKasten 3).

Plazentapunktion

Die Plazentapunktion entspricht im Prinzip einer transabdominalen Chorionzottenbiopsie zu einem späteren Zeitpunkt („late CVS“). Sie kann angewendet werden, wenn ein schnelles Ergebnis bei fortgeschrittener Schwangerschaft gewünscht wird.

Kordozentese

Bei der technisch anspruchsvollen Kordozentese wird die Nabelschnurvene präferentiell an der Plazentaansatzstelle punktiert. Häufigste Indikationen sind der Verdacht einer fetalen Anämie bei Rhesusinkompatibilität, eine Parvo-B19-Infektion oder ein Hydrops fetalis. Die Kordozentese dient auch zur schnellen Karyotypisierung oder molekulargenetischen Diagnostik. Sie kann in der Regel ab der 16. bis 20. Schwangerschaftswoche p.m. je nach Indikation durchgeführt werden. Die Nabelschnurpunktion ist von Bedeutung, wenn bei fortgeschrittener Schwangerschaft ein schnelles Ergebnis angezeigt ist, zum Beispiel beim sonographischen Nachweis von Fehlbildungen oder schwerer Wach-

tumsretardierung, die auf eine Chromosomenaberration hinweisen können. Das Ergebnis einer Chromosomenanalyse an Lymphozyten des Nabelschnurlutes kann nach drei bis fünf Tagen vorliegen.

Grenzen der zytogenetischen Diagnostik

Die pränatale Karyotypisierung ist ein zuverlässiges Verfahren, dem jedoch – wie jeder Untersuchung – Grenzen gesetzt sind. Diese können technischer oder biologischer Natur sein. Die Wahrscheinlichkeit, dass keine fetalen Zellen gewonnen werden, liegt bei entsprechender Erfahrung unter 1 %. Selten kommt es zu Kulturversagern.

Eine Limitation der zytogenetischen Diagnostik ist gegeben durch die optische Auflösung der Chromosomen. Strukturelle Chromosomenaberrationen, deren Größe unter dem erreichten optischen Auflösungsvermögen liegt, können nicht erkannt werden. Eine weitere Grenze betrifft die Detektion eines eventuellen chromosomalen Mosaiks, bei dem zwei oder mehr Zelllinien vorkommen. Ein Mosaik kann nur erkannt werden, wenn chromosomal aberrante Zellen in der untersuchten Probe vorhanden sind.

Beim Nachweis bestimmter struktureller Aberrationen wie Translokation oder Inversion sind weiterführende Untersuchungen oft erforderlich (*eKasten 4*).

Nichtinvasive Verfahren

Die Indikationsstellung einer invasiven Pränataldiagnostik aufgrund des mütterlichen Alters wird zunehmend durch eine kombinierte Bewertung von Risikoparametern ersetzt, wobei das mütterliche Alter nur noch einen unter mehreren Parametern darstellt. Vor allem wegen des Abortrisikos infolge der invasiven Methoden besteht ein Bedürfnis nach nichtinvasiven Verfahren als Alternativen zu den genannten Eingriffen. Neben dem mütterlichen Alter erlauben es spezielle biochemische Parameter aus dem mütterlichen Blut und sonographische Parameter des Kindes im 1. Trimenon, das Aneuploidierisiko individuell einzuschätzen. Bei der Beratung sollte man auf jeden Fall darauf hinweisen, dass durch solche nichtinvasive Verfahren lediglich eine Modifikation des mütterlichen altersbedingten Risikos für gewisse Chromosomenstörungen erreicht wird, eine Chromosomenaberration jedoch nicht ausgeschlossen werden kann. Sie können aber eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine invasive Methode bieten.

Nackentransparenzmessung

Eine gesteigerte Nackentransparenz beim ungeborenen Kind ist mit einem erhöhten Risiko für eine chromosomale Störung und andere Erkrankungen (4) verbunden. Mithilfe einer sonographischen Messung der Nackentransparenz zwischen der 11+0 SSW und der 13+6 SSW lässt sich zusammen mit dem mütterlichen Alter und gegebenenfalls biochemischen Zusatzuntersuchungen ein individualisiertes Risiko für Aneuploidien wie Trisomie 21, 13 und 18 kalkulieren. Bei einer positiven Screeningrate von 5 % können so 80 % (nur

TABELLE 1

Invasive pränataldiagnostische Methoden

Technik	Zeitpunkt	Abortrisiko	Anwendungsbereiche
Chorionzottenbiopsie	11.–14. SSW	~ 1 %	– Chromosomenanalyse – Gendiagnostik – biochemische Diagnostik
Amniozentese	15.–17. SSW	0,5 %–1 %	– Chromosomenanalyse – Diagnostik offener Neuralrohrdefekte – Gendiagnostik – biochemische Diagnostik
Plazentapunktion	ab 15. SSW	~ 1 %	– Chromosomenanalyse – Gendiagnostik – biochemische Diagnostik
Kordozentese	ab 16.–20. SSW ^{*1}	~ 1 %	– Chromosomenanalyse – hämatologische und biochemische Diagnostik
Fetale Biopsie	ab 20. SSW	*2	– Diagnostik bestimmter Genodermatosen

*1 je nach Indikation
*2 Das Fehlgeburtenrisiko sollte von der durchführenden Einrichtung genannt werden.
SSW, Schwangerschaftswoche

Nackentransparenzmessung) respektive 90 % (Nackentransparenzmessung und biochemische Parameter) der Trisomie-21-Fälle detektiert werden (*Tabelle 2*). Die Nackentransparenzmessung ist jedoch nicht einer gezielten Fehlbildungsdiagnostik gleichzusetzen, die im Rahmen eines sogenannten erweiterten Erst-Trimester-Screenings durch spezialisierte Ärzte durchgeführt werden kann. Ziel einer solchen weiterführenden sonographischen Untersuchung im genannten Zeitraum ist die Suche nach fetalen Auffälligkeiten/Fehlbildungen, wobei die Messung der Nackentransparenz integrativer Bestandteil ist. Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) (5) empfiehlt jedem Frauenarzt, der ein Zertifikat zur Nackentransparenzmessung erworben hat, aber keine spezielle Qualifikation in der Fehlbildungsdiagnostik besitzt, bei einem auffälligen Befund (erweiterte Nackentransparenz über der 95. Perzentile des jeweiligen Gestationsalters) und bei Mehrlingsschwangerschaften in ein entsprechendes Zentrum zu überweisen (DEGUM Stufe II oder III). Neben Chromosomenstörungen verbergen sich in diesem Risikokollektiv nämlich vermehrt weitere Erkrankungen wie zum Beispiel Herzfehler (4).

Für eine aussagekräftige NT-Messung sind neben der Qualifikation des Untersuchers und der Wahl der angemessenen Untersuchungszeit auch gerätetechnische Voraussetzungen zu beachten. Unter Einbeziehung weiterer Ultraschallparameter – wie der Messung des Nasenbeins, der Beurteilung des Doppler-Profiles der Trikuspidalklappe sowie des Ductus venosus und des fazialen Winkels – kann das individuelle Risiko für zum Beispiel Trisomie 21 mit Detektionsraten bis zu 95 % weiter präzisiert werden (*Tabelle 2*).

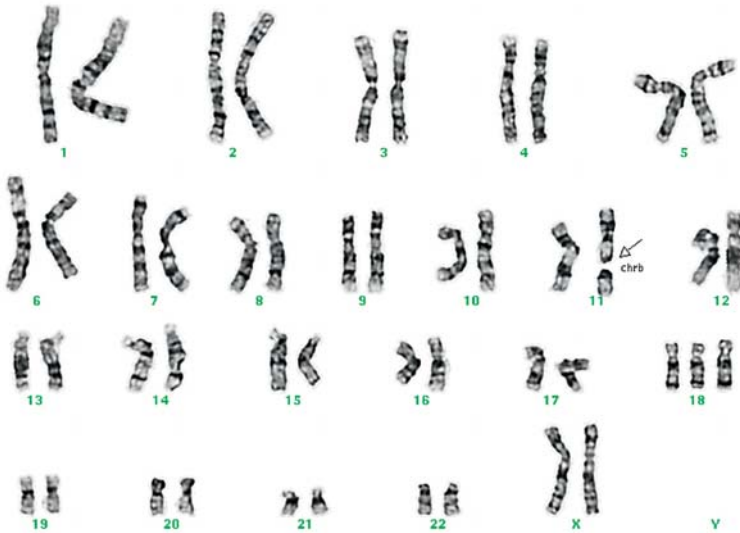


Abbildung 1: Karyogramm eines Feten mit Trisomie 18. Es sind drei Chromosomen 18 zu erkennen. An einem Chromosom 11 ist ein Bruch zu erkennen (Pfeil), der einem Präparationsartefakt entspricht.

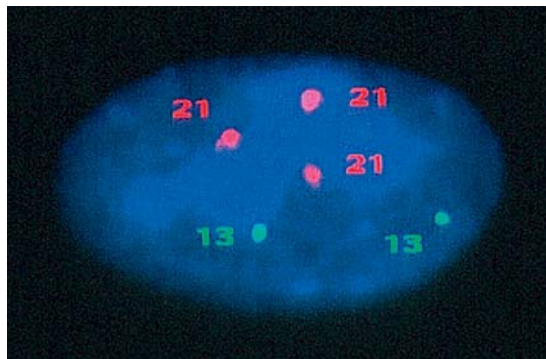


Abbildung 2: Nachweis eines Down-Syndroms (Trisomie 21) im Rahmen eines pränatalen Schnelltests durch FISH-Analyse mit Sonden, die jeweils spezifisch für die Chromosomen 13 (grün) und 21 (rot) sind. Die drei roten Signale weisen auf eine Trisomie 21 hin.

Biochemische Parameter

In den letzten Jahren hat sich die Bestimmung von Choriongonadotropin (freies β hCG) und „pregnancy-associated plasma protein A“ (PAPP-A) im mütterlichen Serum zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche in Kombination mit der Nackentransparenzmessung und dem mütterlichen Alter zunehmend etabliert (kombinierter Erst-Trimester-Test) (5). Davor wurde häufig der Triple-Test (6) angeboten, bei dem α -Fetoprotein (AFP), β hCG und freies Estriol (E3) zwischen der 15. und 20. SSW bestimmt werden. Ergänzt man den Triple-Test um einen weiteren biochemischen Parameter, Inhibin A, erhält man den sogenannten Quadruple-Test (7). Für die Auswertung der biochemischen Parameter ist die verlässliche Bestimmung des Gestationsalters von großer Bedeutung. Da bei der Bestimmung von PAPP-A und β hCG in Kombination mit der NT-Messung immer auch die fetale Biometrie über zum Beispiel die Scheitel-

Steiß-Länge ermittelt wird, erfolgt hier automatisch eine Kontrolle des Gestationsalters. Beim Triple-Test ist dies nicht der Fall. Die Labore berechnen die individuellen Risiken für Trisomie 21, 13 und 18 und für Neuralrohrdefekte über die durch den Frauenarzt angegebene Schwangerschaftswoche. Häufig wird dabei lediglich der Tag der letzten Regel zugrunde gelegt, was zu einer relativ hohen Fehleranfälligkeit führt. Nach eigener Erfahrung werden viele Paare durch einen falsch berechneten Triple-Test unbegründet verunsichert. Diese Tatsache und die Möglichkeit präziserer und früherer Risikoeinschätzungen von Chromosomenstörungen im 1. Trimenon sprechen gegen den Triple-Test.

Pränataldiagnostik monogen bedingter Erkrankungen

Man kennt derzeit etwa 5 000 erbliche Erkrankungen, die monogen nach den Mendelschen Regeln vererbt werden. Hier stehen autosomal-dominante, autosomal-rezessive und X-chromosomale Vererbung im Vordergrund, bei denen deutlich höhere Erkrankungsrisiken bestehen als bei der Altersindikation. Bei einer autosomal-dominant erblichen Erkrankung beträgt die Wiederholungswahrscheinlichkeit der Krankheit für ein Kind eines betroffenen Elternteils a priori 50 %. Bei einer autosomal-rezessiv erblichen Krankheit beträgt die Erkrankungswahrscheinlichkeit für gemeinsame Kinder eines gesunden Überträgerpaares 25 %. Eine X-chromosomal-rezessiv erbliche Erkrankung birgt ein Erkrankungsrisiko für einen Sohn einer Überträgerin von 50 %.

Gegenwärtig ist für mehr als 1 000 dieser Erkrankungen ein Gentest möglich, wobei es sich größtenteils nicht um eine Routinediagnostik handelt. Die pränatale Gendiagnostik ist nicht wie die zytogenetische Pränataldiagnostik aufgrund des mütterlichen Alters ein Screening-Verfahren. Wegen der Einzigartigkeit jedes Falls ist eine entsprechende Planung im Vorfeld erforderlich. Dabei sind zwei Strategien zu unterscheiden: der direkte und der indirekte Gentest.

Beim direkten Gentest wird (werden) die infrage kommende(n) Mutation(en) nachgewiesen oder ausgeschlossen. Ein direkter Gentest zur Pränataldiagnostik setzt die Kenntnis der vorhandenen Mutation(en) beim Indexpatienten voraus.

Beim indirekten Gentest wird der sogenannte Risiko-Haplotyp beim Feten nachgewiesen oder ausgeschlossen. Der indirekte Gentest nutzt das Prinzip der genetischen Kopplung. Ein indirekter Gentest setzt somit eine Familienuntersuchung voraus, bei der durch Kopplungsanalyse mit polymorphen Markern festgestellt wird, welche Allele eng benachbarter Marker in dieser Familie mit der Erkrankung einhergehen. Theoretisch reicht für einen indirekten Gentest in einer informativen Familie das Wissen um die Lokalisation des in Frage kommenden Gens. Eine diagnostische Unsicherheit besteht, wenn eine Locus-Heterogenität vorliegt, das heißt wenn Mutationen in unterschiedlichen Genen zur gleichen Erkrankung führen. Eine weitere, allerdings quantifizierbare Unsicherheit ist gegeben durch die Möglichkeit einer Rekombination zwischen

Gen und einem gekoppelten Marker. Es versteht sich von selbst, dass die zuverlässige Interpretation eines indirekten Gentests die Richtigkeit der angegebenen Abstammung voraussetzt.

Bei einem pränataldiagnostischen Gentest ist im Hinblick auf die Konsequenzen eines positiven Befundes – insbesondere bei autosomal-dominant erblichen Erkrankungen – die Möglichkeit einer variablen Expressivität und einer verminderten Penetranz zu berücksichtigen. Eine variable Expressivität einer Mutation liegt vor, wenn der resultierende Phänotyp inter- oder intrafamiliär unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

Eine verminderte Penetranz besteht, wenn die Durchschlagkraft einer Mutation nicht vollständig ist. In diesem Fall kann trotz vorhandener Mutation der Phänotyp unauffällig sein. Variable Expressivität und verminderte Penetranz lassen sich durch die Wirkung modifizierender Faktoren erklären, die derzeit größtenteils unbekannt sind. Es ist daher wichtig, im Rahmen einer genetischen Beratung auf diese gegebenenfalls vorliegende Problematik hinzuweisen.

Aus zeitlichen und technischen Gründen wird ein Gentest meistens im Rahmen einer CVS durchgeführt, wobei nach DNA-Isolierung aus Chorionzotten meistens eine Polymerasekettenreaktion (PCR) zur Amplifikation der DNA vor einer eventuellen DNA-Sequenzierung erforderlich ist (*eKasten 5*).

Erbliche Stoffwechselerkrankungen können teilweise biochemisch an Chorionzotten oder Amnionzellen diagnostiziert werden (10). Voraussetzungen hierfür sind, dass das entsprechende Gen in diesen Zellen exprimiert wird und der Stoffwechseldefekt an Fibroblasten (nach einer Hautbiopsie) eines Indexpatienten der Familie zuvor nachgewiesen wurde. Nach einigen Stoffwechselerkrankungen wird direkt im Fruchtwasserüberstand gefahndet (*eKasten 6*).

Genetische Beratung bei Pränataldiagnostik

Nach dem Gendiagnostikgesetz ist seit dem 1. 2. 2010 die Schwangere vor einer pränatalen Diagnostik und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses genetisch zu beraten (11). Dabei sollten unter anderem folgende Punkte thematisiert werden:

- Vermittlung des Basisrisikos für angeborene Erkrankungen und Fehlbildungen, das alle Elternpaare tragen, und der individuellen Risikoerhöhung (zum Beispiel altersbedingtes Risiko bei der Mutter)
- Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Pränataldiagnostik
- infrage kommende(s) Krankheitsbild(er)
- Risiken der möglichen Untersuchungen
- Konfliktsituation im Zusammenhang mit der Pränataldiagnostik
- Alternativen.

Bereits die Möglichkeit einer Pränataldiagnostik kann Paare in schwierige Konfliktsituationen stürzen. In vielen Fällen trägt die Pränataldiagnostik zur Beruhigung der Eltern bei. Bei pathologischen Befunden kann sie derzeit leider nur in sehr seltenen Fällen durch eine

TABELLE 2

Detektionsraten für Trisomie 21 in Abhängigkeit von den angewandten Screening-Parametern bzw. Testverfahren (modifiziert nach [8] und [9]).

1. Trimester (11.–14. SSW)	
maternales Alter	30–50 %
PAPP-A, HCG, MA	60–63 %
NT-Messung und MA	74–80 %
kombinierter Test (NT, PAPP-A, HCG, MA)	86–90 %
kombinierter Test und Nasenbein, Trikuspidalfluss, Ductus venosus, fazialer Winkel	95 %
2. Trimester (15.–19. SSW)	
maternales Alter	30–50 %
2. Trimester Double-Test (AFP, HCG, MA)	60 %
Triple-Test (AFP, HCG, E3, MA)	68 %
Quadruple-Test (AFP, HCG, E3, Inhibin A, MA)	79 %
Ultraschall (16.–23. SSW) mit Screening nach Defekten und Markern	75 %
Invasive Diagnostik	
Chorionzottenbiopsie	Nahezu 100 %
Amniozentese	Nahezu 100 %

MA, maternales Alter; modifiziert nach Bethune 2007 (8) und Nicolaides 2008 (9)
 *PAPP-A, pregnancy associated plasma protein A; HCG, humanes Chorion-Gonadotropin; NT, Nackentransparenz; AFP, Alpha-1-Fetoprotein; E3, Estriol

frühzeitige Behandlung des Feten oder Kindes die Prognose verbessern. Der Nachweis einer schwerwiegenden Erkrankung oder Behinderung kann Anlass für einen Schwangerschaftsabbruch sein. Nach § 218 a Abs. 2 StGB ist der mit Einwilligung der Schwangeren von einem Arzt vorgenommene Schwangerschaftsabbruch dann nicht rechtswidrig, wenn der Abbruch – Zitat: „... unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren nach ärztlicher Erkenntnis angezeigt ist, um eine Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren abzuwenden, und die Gefahr nicht auf eine andere, für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann“. In diesem Konflikt zwischen dem Wunsch der Eltern nach einem gesunden Kind und der grundsätzlichen Anerkennung des Schutzbedürfnisses des Ungeborenen stellt der Schwangerschaftsabbruch nach pränataler Feststellung einer Erkrankung oder Behinderung beim Kind „das unvollkommene Bemühen dar, eine im Kern nicht auflösbare Konfliktsituation zu beenden“ (1).

Bei jeder genetischen Beratung, so auch bei einer Beratung vor und nach pränataler Diagnostik, gilt das Prinzip der Nicht-Direktivität. In diesem Zusammenhang sollte deutlich gemacht werden, dass ein pathologischer

Befund keinesfalls einen Schwangerschaftsabbruch präjudiziert. Als Ergänzung zur genetischen Beratung im Rahmen einer Pränataldiagnostik kann als Zusatzangebot eine „psycho-soziale Beratung“ erfolgen. Diese kann aufgrund des oben genannten Konfliktpotenzials im Rahmen der vorgeburtlichen Diagnostik für die Ratsuchenden hilfreich sein und eine Auseinandersetzung mit den möglichen Konsequenzen der Diagnostik anbieten und bei einer drohenden Behinderung des Kindes Hilfe und Begleitung leisten. Gerade im Zusammenhang mit auffälligen Befunden ist unserer Erfahrung nach eine solche Beratung empfehlenswert. Nach dem neuen Schwangerschaftskonfliktgesetz, das zum 1. 1. 2010 in Kraft getreten ist, muss im Zusammenhang mit einer Abruption medicinalis legalis über deren psycho-soziale Implikationen aufgeklärt werden. Gleichzeitig muss die Frau über das Recht zur psycho-sozialen Beratung durch eine geeignete Beratungsstelle und über die Option einer zusätzlichen fachärztlichen Beratung durch zum Beispiel spezialisierte Kinderärzte aufgeklärt werden. Dem Arzt, der die Indikation stellt, obliegt die Vermittlung dieser Beratungen. Zusätzlich ist nach Diagnosemitteilung eine dreitägige Bedenkzeit Pflicht, bevor die formale Indikation zur Abruption gestellt werden darf (*eKasten 7*).

Danksagung

Die Autoren danken Prof. P. Propping (Bonn) für die kritische Diskussion.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 17. 11. 2009, revidierte Fassung angenommen: 11. 2. 2010.

KERNAUSSAGEN

- Mit steigendem Alter der Mutter nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenstörung beim Kind zu. In etwa der Hälfte der Fälle liegt eine Trisomie 21 vor.
- Für die invasive Diagnostik von Chromosomenstörungen stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung wie beispielsweise die Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese.
- Durch sonographische Messung der Nackentransparenz zwischen der 11+0 Schwangerschaftswoche (SSW) und der 13+6 SSW lässt sich zusammen mit dem Alter der Mutter und gegebenenfalls biochemischen Untersuchungen ein individualisiertes Risiko für gewisse Aneuploidien wie Trisomie 21, 13 und 18 kalkulieren.
- Bei einem auffälligen Ultraschallbefund im 1. Trimenon und einem beim Ersttrimester-Screening entdeckten erhöhten Risiko für eine Chromosomenstörung sollte die Chorionzottenbiopsie als schnellstmögliche invasive Diagnostik angeboten werden.
- Monogen erbliche Erkrankungen lassen sich teilweise durch Gentests pränatal diagnostizieren.
- Vor einer Pränataldiagnostik, die das Ziel verfolgt, genetische Erkrankungen zu erkennen, ist nach dem Gendiagnostikgesetz ab 1. 2. 2010 eine genetische Beratung vorgeschrieben. Dabei gilt – wie prinzipiell bei jeder genetischen Beratung – das Prinzip der Nicht-Direktivität.

LITERATUR

1. Bekanntgaben der Herausgeber: Bundesärztekammer: Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen. Dtsch Arztebl 1998; 95(50): A 3238–44.
2. Hooke E: Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol 1981; 58: 282–5.
3. Murken J: Pränatale Diagnostik. In: Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E (eds.): Humangenetik. 7th edition. Stuttgart: Thieme Verlag 2006; 386–411.
4. Wald NJ, Morris JK, Walker K, Simpson JM: Prenatal screening for serious congenital heart defects using translucency: a meta-analysis. Pren Diagn 2008; 28: 1094–104.
5. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K: Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992; 304: 867–89.
6. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al.: Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ 1988; 297: 883–7.
7. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG: Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. Prenat Diagn 1996; 16: 143–52.
8. Bethune M: Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. Austr Radiol 2007; 51: 218–25.
9. Nicolaides K: Some thoughts on the true value of ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30: 671–4.
10. The Online Metabolic and Molecular Bases of inherited diseases (<http://www.ommbid.com/>)
11. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). Bundesgesetzblatt 2009; Nr. 50.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Peter Wieacker
 Institut für Humangenetik, Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster
 E-Mail: wieacker@uni-muenster.de

SUMMARY

The Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases

Background: Prenatal diagnosis is a subfield of clinical genetics and gynecology that exemplifies the effective integration of theoretical and clinical medicine. Milestones in its history include the development of cytogenetic, molecular genetic, and molecular cytogenetic methods as well as advances in ultrasonography. The latter technique not only improves the safety of invasive procedures, but also enables earlier and more reliable diagnosis of congenital malformations.

Methods: This article provides an overview of the subject in the light of selectively reviewed literature, guidelines, and recommendations.

Results and conclusion: Invasive prenatal diagnosis is most commonly performed to assess the embryonal/fetal chromosome set. An increasing number of monogenic diseases can be diagnosed prenatally by either genetic or biochemical testing, depending on the particular disease being sought. Polygenic and multifactorial diseases cannot be reliably diagnosed by genetic testing at present, although a number of malformations can be ascertained prenatally by ultrasonography. We discuss the applications and limitations of invasive and noninvasive techniques for prenatal diagnosis.

Zitierweise

Wieacker P, Steinhard J: The prenatal diagnosis of genetic diseases. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(48): 857–62. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0857

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur: www.aerzteblatt.de/lit4810

The English version of this article is available online: www.aerzteblatt-international.de

eGrafik und eKästen unter: www.aerzteblatt.de/10m0857

ÜBERSICHTSARBEIT

Pränataldiagnostik genetischer Erkrankungen

Peter Wieacker, Johannes Steinhard

eLITERATUR

- e1. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al.: A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 594–8.
- e2. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First report. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. *Lancet* 1989; 1(8628): 1–6.
- e3. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al.: The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med* 1989; 320: 609–17.
- e4. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. *Lancet* 1991; 337: 1491–9.
- e5. Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME: Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 612–6.
- e6. Merz E, Meinel K, Bals R, et al.: DEGUM-Stufe-III-Empfehlung zur „weiterführenden“ sonografischen Untersuchung (= DEGUM Stufe II) im Zeitraum 11–14 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 218–20.
- e7. Nicolaides KH, von Kaisenberg CS: Die Ultraschalluntersuchung von 11–13+6 Schwangerschaftswochen. London: Fetal Medicine Foundation 2004; www.fetalmedicine.com
- e8. Gardner RJ, Sutherland GR: Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford: University Press 2004.
- e9. Warburton D: De novo balanced chromosome rearrangements and extra chromosomes identified at prenatal diagnosis: Clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 995–1013.
- e10. Buchholz T, Vogt U, Clement-Sengewald: Polkörperdiagnostik in Deutschland – Erfahrungen und neue Entwicklungen. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2006; 4: 215–8.
- e11. Aymé S, Nippert I, Marteau T and the EUROCAT working group: Variations between European regions in termination rates for fetal abnormalities: why is it so? *Medgen* 1999; 11: 126.
- e12. DADA Study Group comprising Marteau T, Nippert I, et al.: Outcomes of pregnancies diagnosed with Klinefelter syndrome: the possible influence of health professionals. *Prenat Diagn* 2002; 22: 562–6.

ÜBERSICHTSARBEIT

Pränataldiagnostik genetischer Erkrankungen

Peter Wieacker, Johannes Steinhard

eKASTEN 1**Herkunft der Zellen für pränataldiagnostische Maßnahmen**

Je nach Eingriff werden Zellen unterschiedlichen Ursprungs gewonnen. Das ist bei der Interpretation eines eventuellen Mosaiks von Bedeutung. Etwa drei Viertel der Zellen aus der Blastozyste entwickeln sich zu Trophoblastzellen, die die äußere Schicht der Chorionzotten auskleiden. Etwa ein Viertel der Blastozystenzellen werden zur inneren Zellmasse, die sich in Hypoblast und Epiblast differenziert. Aus dem Hypoblast entwickeln sich Chorion- und Amnionmesoderm. Aus dem Epiblast gehen die drei Keimblätter (Ektoderm, Mesoderm und Endoderm) sowie das Amnionektoderm hervor (*eGrafik*).

eKASTEN 2**Zytogenetische Untersuchung von Amnionzellen**

Für die zytogenetische Analyse werden die Amnionzellen, die im Sediment nach Zentrifugation angereichert wurden, in Kultur genommen. Die Amnionzellen stammen aus dem Ektoderm des Feten (vor allem aus der Haut und den harnableitenden Wegen) sowie aus dem Amnionektoderm. Bei der Flaschenmethode werden mindestens zwei Kulturen angelegt, um das Risiko einer missglückten Anzucht zu minimieren und gegebenenfalls chromosomale Mosaik besser interpretieren zu können. Es werden mindestens 15 Metaphasen numerisch und davon mindestens 5 strukturell ausgewertet. Bei der In-situ-Methode werden mindestens 15 Metaphasen aus 6 Klonen analysiert. Bei der Chromosomenanalyse wird eine Bandenauflösung von mindestens 400 Banden (bezogen auf den haploiden Chromosomensatz nach ICSN) angestrebt (Leitlinie Zytogenetische Labordiagnostik: www.gfhev.de).

eKASTEN 3

Zygotenetische Untersuchung von Chorionzotten und Abortrisiko bei der Chorionzottenbiopsie

Die zygotenetische Analyse von Chorionzotten verlangt eine Untersuchung sowohl nach Direktpräparation oder Kurzzeitkultur (1 Tag) als auch nach Langzeitkultur (7–10 Tage), weil dadurch Zellen unterschiedlichen embryonalen Ursprungs überprüft werden können. Als Mindestanforderung bei der Chromosomenanalyse aus Chorionzotten wird eine Auflösung von 300 Banden (bezogen auf den haploiden Chromosomensatz) verlangt.

Die Angaben über das Fehlgeburtsrisiko nach Chorionzottenbiopsie (CVS) variieren je nach Studie. In einer großen randomisierten Untersuchung (e1) bei 3 999 Schwangerschaften, fand man keinen Unterschied bezüglich der Abortrate im Vergleich zwischen transcervikaler und transabdominaler CVS. Eine kanadische Multicenterstudie (e2) mit 2 787 Frauen zeigte ebenso wie eine größere amerikanische Studie (e3) mit 2 959 Frauen keinen statistisch signifikanten Unterschied der Abortrisiken zwischen CVS und Amniozentese. Demgegenüber ergab eine europäische Multicenterstudie (e4) eine höhere Komplikationsrate der CVS gegenüber der Amniozentese. Eine kürzlich veröffentlichte Einzelcenterstudie (e5) verglich 5 243 CVS mit 4 917 Fällen ohne invasive Diagnostik und fand keinen Unterschied bezüglich des Abortrisikos. Insgesamt weisen die Daten darauf hin, dass Erfahrung und Ausbildung des Operateurs mit der CVS-Technik entscheidend für das Komplikationsrisiko sind. Bei entsprechender Erfahrung dürfte das Fehlgeburtsrisiko nach CVS in der Größenordnung von bis zu 1 % liegen.

Nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) und der Fetal Medicine Foundation (FMF), London, ist bei einem auffälligen Ultraschallbefund im 1. Trimenon und einem im Rahmen des Erst-Trimester-Screenings erhöhten Risiko für eine Chromosomenstörung die Chorionzottenbiopsie als schnellstmögliche invasive Diagnostik anzubieten (e6, e7). Es ist einer Frau, die sich bei erhöhtem Risiko für eine Chromosomenstörung für eine Karyotypisierung entscheidet, nicht zumutbar, zum Beispiel Wochen bis zur Amniozentese warten zu müssen. Zumindest sollte sie über die mögliche Alternative einer frühen Karyotypisierung aufgeklärt werden.

eKASTEN 4

Diagnostische Probleme bei der zygotenetischen Pränataldiagnostik

Bei der konventionellen Chromosomenanalyse können strukturelle Veränderungen, deren Größen unter der erreichten optischen Auflösung liegen, nicht festgestellt werden. In letzter Zeit wurde eine Methode, die Array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) entwickelt, die diese Grenze überwindet. Dabei erfolgt eine kompetitive Hybridisierung von Referenz-DNA und Patienten-DNA, die mit jeweils unterschiedlichen Fluoreszenz-Farbstoffen (rot und grün) markiert sind, auf einem Microarray. Bei einem solchen genomischen Array sind rasterförmig definierte Fragmente des Genoms zum Beispiel auf einem Glasobjektträger fixiert. Durch die Kohybridisierung von Referenz- und Test-DNA lassen sich unbalancierte Deletionen und Gewinne wie Duplikationen aufgrund eines verschobenen Rot-Grün-Verhältnisses erkennen. Auf dieser Art kann man Mikrodeletionen und Mikroduplikationen, die bei der konventionellen Chromosomenanalyse nicht erkennbar sind, feststellen. Solche krankheitsrelevanten Veränderungen müssen allerdings von „copy number variants“ ohne klinische Bedeutung unterschieden werden. Es ist anzunehmen, dass diese Technologie in Zukunft für die Pränataldiagnostik bedeutsam sein wird, wenn entsprechende Microarrays für diese Fragestellung zuvor wissenschaftlich validiert worden sind.

Die Beobachtung einzelner oder weniger Zellen mit einer Chromosomenaberration kann ein diagnostisches Problem darstellen. Man unterscheidet zwischen „echten Mosaiken“, bei denen die aberranten Zellen beim Feten oder nur in der Plazenta („confined placental mosaicism“) vorhanden sind, und Pseudomosaik, bei denen die aberrante(n) Zelle(n) in der Kultur entstanden ist (sind) oder möglicherweise als Präparationsartefakt zu werten (ist) sind. Für die Interpretation solcher Befunde hat sich eine international anerkannte Einteilung bewährt. Das weitere Vorgehen richtet sich nach dieser Einteilung unter Berücksichtigung des involvierten Chromosoms (e8). Zum Beispiel kann eine Kordozentese in bestimmten Fällen zur weiteren Abklärung unklarer Mosaikbefunde nach CVS oder Amniozentese eingesetzt werden.

Ein weiteres diagnostisches Problem kann sich stellen, wenn eine Translokation oder Inversion festgestellt wird. Man sollte dann zunächst ermitteln, ob die chromosomale Anomalie von einem Elternteil vererbt wurde oder neu entstanden ist. Im ersten Fall, das heißt bei Vererbung, dürfte in der Regel nicht von einem erkennbar erhöhten Risiko für angeborene Erkrankungen auszugehen sein. Im zweiten Fall, das bedeutet einer de novo entstandenen reziproken Translokation oder Inversion, ist nicht auszuschließen, dass durch die Bruchereignisse ein Gen in Mitleidenschaft gezogen wurde. Für die Abschätzung dieses Risikos stehen empirische Risikoziffern zur Verfügung. Die Wahrscheinlichkeit angeborener Erkrankungen oder Fehlbildungen beträgt bei einer de novo reziproken Translokation circa 6 % und bei einer de novo Inversion circa 9,4 %. Ferner ist es möglich, dass bei einer zygotenetischen Pränataldiagnostik ein Marker-Chromosom festgestellt wird. Ein Marker-Chromosom ist ein strukturell verändertes Chromosom, dessen Zusammensetzung mit konventionellen Bänderungsverfahren nicht bestimmt werden kann. Bei einem neu entstandenen Marker-Chromosom beträgt die Wahrscheinlichkeit für angeborene Erkrankungen und Fehlbildungen durchschnittlich 15 % (e9). Durch spezielle Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann diese Wahrscheinlichkeit gegebenenfalls modifiziert werden. In jedem Fall sollte eine Ultraschallfeindiagnostik in einem ausgewiesenen Zentrum durchgeführt werden, um eventuelle Fehlbildungen festzustellen. Auf die Grenzen der Ultraschallfeindiagnostik ist dabei hinzuweisen.

eKASTEN 5

Kontamination der Chorionzotten mit Zellen der Mutter als Fehlerquelle bei der Pränataldiagnostik monogen erblicher Defekte

Im Falle einer Kontamination der Chorionzotten mit Zellen der Mutter ist das Risiko einer Fehldiagnose gegeben. Deshalb sollte bei einer solchen Diagnostik grundsätzlich eine Kontaminationskontrolle erfolgen. Dabei wird eine Alleltypisierung von „short tandem repeats“ an der DNA der Mutter und der DNA des Chorionbiopsats durchgeführt. Wenn im Chorionbiopsat zwei mütterliche Allele für einen Locus vorliegen, muss von einer Kontamination mit Zellen der Mutter ausgegangen werden. In diesem Fall ist ein erneuter Eingriff erforderlich.

eKASTEN 6

Präimplantationsdiagnostik

Im Gegensatz zur Pränataldiagnostik erfolgt die Präimplantationsdiagnostik (PID) an Embryonalzellen vor Eintritt einer Schwangerschaft. Hierfür ist eine In-vitro-Fertilisation (IVF) oder eine intrazytoplasmatische Injektion (ICSI) erforderlich. Nach Kultivierung des Embryos bis zum 8-Zellstadium wird typischerweise eine Zelle (Blastomere) entnommen, die man molekularzytogenetisch oder molekulargenetisch untersucht.

Anwendungsgebiete der PID sind:

- Nachweis oder Ausschluss einer spezifischen unbalancierten Chromosomentranslokation, wenn ein Elternteil Träger einer Robertsonischen oder reziproken Translokation ist.
- Nachweis oder Ausschluss einer bestimmten Mutation bei einem erhöhten Risiko für eine monogen erbliche Erkrankung.

Da aufgrund des Embryonenschutzgesetzes eine PID in Deutschland nicht durchgeführt wird, gehen die Autoren in diesem Zusammenhang nicht auf die Grenzen und Risiken dieser Methode ein. Aufgrund eines kürzlich ergangenen Urteils wird die rechtliche Bewertung der PID zurzeit erneut diskutiert.

Die Polkörperdiagnostik (PKD) ist eine präkonzeptionelle Untersuchung der Eizelle, die teilweise eine Alternative zur PID darstellt. Sie setzt eine IVF oder ICSI voraus. Der erste Polkörper entsteht nach der 1. meiotischen Teilung und enthält ein haploides Genom aus normalerweise 23 Chromosomen, wobei jedes Chromosom aus zwei Chromatiden besteht. Der zweite Polkörper entsteht nach der 2. meiotischen Teilung, wobei jedes Chromosom aus einer Chromatide besteht. Der erste Polkörper entwickelt sich kurz vor der Ovulation. Der zweite Polkörper ist 5 bis 6 Stunden nach Eindringen des Spermiums in die Eizelle, also zum Beispiel nach ICSI, verfügbar. Um dem Embryonenschutzgesetz zu genügen, muss die PKD spätestens 20 Stunden nach der ICSI beendet sein, da nach dieser Zeit männlicher und weiblicher Vorkern miteinander verschmolzen sind und ein Embryo im Sinne des Embryonenschutzgesetzes entstanden ist.

Eine PKD kann man anwenden, wenn die Ratsuchende eine balancierte Translokation trägt oder wenn sie Anlageträgerin für eine monogen bedingte Erkrankung ist. Derzeit wird in Deutschland eine PKD in nur wenigen Zentren angeboten (e10). Entsprechende Fälle müssen rechtzeitig angemeldet werden, um die Frage der Machbarkeit zu klären. In der Reproduktionsmedizin erhofft man sich von der PKD eine Steigerung der Erfolgsrate nach ICSI, da man durch PKD chromosomal aberrante Eizellen vom Befruchtungsvorgang ausschließen könnte.

eKASTEN 7

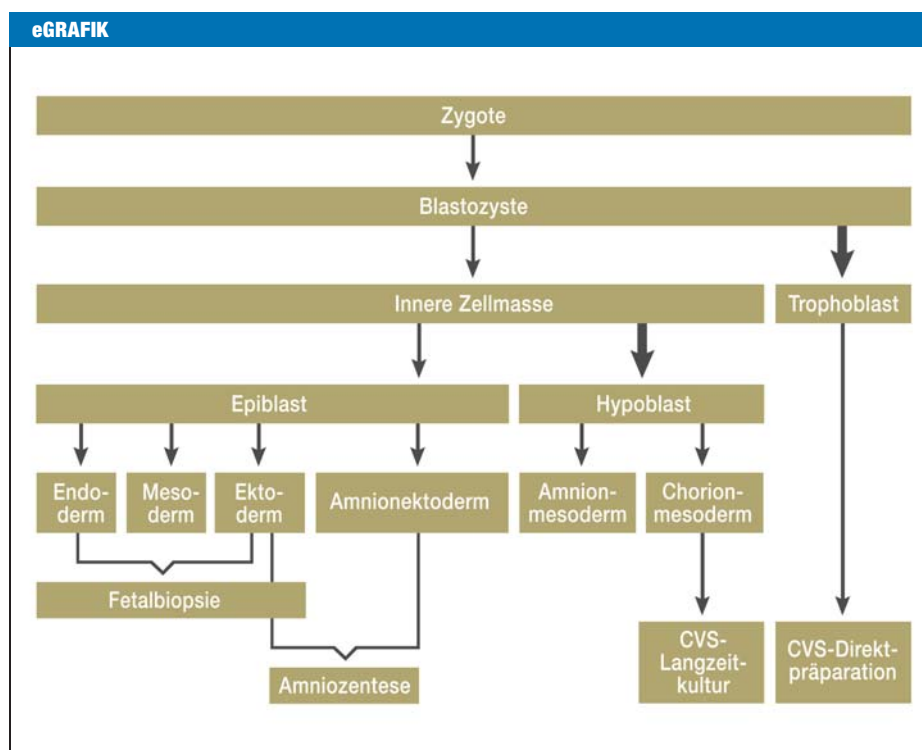
Entscheidungsspektrum nach Pränataldiagnostik

Europäische Studien, in denen untersucht wurde, auf welcher Basis Paare bei einem pathologischen Befund nach Pränataldiagnostik einen Entschluss für das weitere Vorgehen fassen, zeigen, dass nicht nur die Art der Erkrankung, sondern auch regionale Unterschiede und Beratungskonzepte die Entscheidungsfindung beeinflussen. Nach der pränatalen Diagnose eines Down-Syndroms entschieden sich zum Beispiel in der italienischen Region Catania circa 67 % und in den meisten anderen europäischen Regionen circa 95 % für einen Schwangerschaftsabbruch (e11). Beim Klinefelter-Syndrom betrug die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen durchschnittlich 44 % (zwischen 0 und 76 % je nach Zentrum) (e12).

ÜBERSICHTSARBEIT

Pränataldiagnostik genetischer Erkrankungen

Peter Wieacker, Johannes Steinhard



Embryonalentwicklung der Gewebe, die sich zur Pränataldiagnostik eignen (modifiziert nach 10); Etwa ein Viertel der Blastozysten zellen werden zur inneren Zellmasse. CVS, „chorionic villus sampling“