

# Der Stand der pränatalen Diagnostik in der Schweiz

W. Schmid

Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich, Rämistrasse 74, 8001 Zürich

Die pränatale Diagnostik einer Reihe genetischer Defekte und Missbildungen ist in fast allen hochentwickelten Ländern in den letzten zehn Jahren zur medizinischen Routine geworden. Die Verfahren, die Ergebnisse und die Probleme sind weltweit sehr ähnlich und schlagen sich nieder in Büchern und unzähligen Zeitschriftenartikeln. Seit 1981 gibt es auch eine wissenschaftliche Zeitschrift unter dem Namen "Prenatal diagnosis" (1).

In der Schweiz werden pränatale Diagnosen in den Instituten resp. Laboratorien für medizinische Genetik aller fünf medizinischen Fakultäten durchgeführt. Eine erste gesamtschweizerische Zusammenstellung der Resultate wurde im April 1981 im Informationsblatt der Schweiz. Ges. für Medizinische Genetik publiziert (2). Sie umfasste 7834 Fälle, die von 1971 bis Ende 1980 aufgelaufen waren. Im April 1984 folgte eine weitere Zusammenstellung von 12'038 Fällen der Jahre 1981-83 (3). Neben den fünf schon genannten Laboratorien beteiligten sich zwei weitere aus Genf, resp. Locarno. Details über die Resultate sind in diesen beiden Berichten enthalten. Ueber die Erfahrungen des Zürcher Institutes 1971-82 wurde kürzlich berichtet (4).

Der vorliegende Artikel fasst tabellarisch die gesamtschweizerischen Zahlen bis Ende 1983 zusammen. Die Detailangaben beschränken sich auf das Wesentlichste. Im weiteren greift die Arbeit eine Anzahl Aspekte heraus, die speziell für den präventiv-medizinisch orientierten Leser von Interesse sein dürften. So oft es von Bedeutung ist, wird auf Zahlen aus der Schweiz verwiesen. Da die medizinische Genetik heute vor einer explosiven Erweiterung ihrer diagnostischen Möglichkeiten steht, wird ein besonderes Gewicht auf die neuen Entwicklungen gelegt, insbesondere auf die Ultraschalldiagnostik, die Chorionbiopsien und die DNA-Diagnostik.

Die Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der hauptsächlichsten Indikationen in absoluten Zahlen sowie in Prozenten an der Gesamtzahl der Untersuchungen wieder. In nahezu allen Fällen wurde an den Fruchtwasserproben Karyotyp und AFP bestimmt, auch dann, wenn andere Fragestellungen im Vordergrund standen. In der 3. Kolonne finden sich die absoluten Zahlen pathologischer Befunde, und zwar nur solche von klinischer Relevanz, welche fast ausnahmslos eine Interruptio zur Folge hatten. Die 4. Kolonne gibt die prozentuale Häufigkeit abnormer Resultate, gemessen an der Zahl von Untersuchungen aus einer bestimmten Indikation.

Tabelle 1: Pränatale genetische Untersuchungen in der Schweiz 1971-1983

Indikation	Untersuchte Schwangerschaften		Diagnostizierte Anomalien		Einzelheiten von speziellen Interesse
	n	%	n	%	
a) Erhöhtes mütterliches Alter, 35 Jahre und älter	12'485	62.8	252	2.0	241 Chromosomenaberrationen; davon 125 Trisomien 21; 30 Tris. 18; 11 Tris. 13; 51 Geschlechtschromosomenanomalien (27 XXV, 9 XYY, 6 XXX, 7 Turner-Syndrom) 7 Neuralrohrdefekte 4 Bauchwanddefekte
b) Vorangegangene Geburt eines Kindes mit Tris. 21 oder einer anderen de novo Chromosomenaberration	724	3.7	12	1.7	5 Trisomien 21 2 Neuralrohrdefekte
c) Elterliche Chromosomenanomalien (im allgemeinen Translokationen)	110	0.5	5	4.5	3 unbalancierte Translokationen 1 Trisomie 21
d) Stoffwechselerkrankheiten (Eltern in der Regel heterozygot für autosomal rezessive Störung)	83	0.4	18	21.7	9 Mukopolysaccharidosen 2 metachromatische Leukodystrophie 2 Methylmalonsäuremangelkrankheit 2 Leucinose
e) Geschlechtsgebundene Erbkrankheiten (Eltern in der Regel Heterozygoten für rezessive Störung)	80	0.4	25	31.2	Interruptio in den meisten Fällen nur aufgrund der Geschlechtsbestimmung
f) Neuralrohrdefekte in nächster Verwandtschaft (gewöhnlich in vorangegangener Schwangerschaft)	431	2.2	9	2.0	5 Neuralrohrdefekte 4 Chromosomenanomalien
g) Geburtshilfliche Indikation (von Geburtshelfer in der späteren SS vermutete Anomalien, die genetisch weiter abgeklärt wurden)	483	2.4	77	15.9	26 Chromosomenanomalien 25 Aneuploidien 6 Myelomeningocele
h) Verschiedenes, Vorwiegend Schwangere unter 35 Jahren mit Wunsch nach Amniozentese.	5'225	26.3	26	0.5	7 Trisomien 21 6 Geschlechtschromosomenanomalien 2 Neuralrohrdefekte
i) Erhöhtes Serum - AFP bei Schwangeren	251	1.3	30	11.9	8 MMC 6 Aneuploidien 7 Chromosomenanomalien (darunter 2 Tris. 18 und 2 Triploide)
TOTAL	19'872	100.0	454	2.3	

Die einzelnen Institute resp. Laboratorien sind mit folgenden Zahlen beteiligt: Basel 1'790, Bern 4'154, Genf 1'203 resp. 676, Lausanne 3'570, Locarno 447 und Zürich 8'032. Indikationsgruppen, Zahl der untersuchten Schwangerschaften, Zahl diagnostizierter Anomalien und Einzelheiten von speziellem Interesse. Weitere Erläuterungen im Text.

## Das Down-Syndrom als zentrales Problem der pränatalen Diagnostik

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, stand in rund 93 Prozent aller Untersuchungen das Problem der Prävention eines Down-Syndroms im Vordergrund, nämlich bei der Altersindikation, bei der Geburt eines vorangegangenen Kindes mit dieser Diagnose sowie bei der Indikation "Wunsch".

Diese Feststellung mag die Frage aufwerfen nach der zahlenmässigen Bedeutung des Down-Syndroms in der Bevölkerung. Wird das Problem von den schwangeren Frauen überbewertet? Die folgenden Zahlen sind geeignet, die Frage etwas auszuleuchten: In Westeuropa beobachten die Schulfachleute im Schulalter rund 0,5 Prozent Kinder, deren geistige Behinderung ein Ausmass hat, dass auch in Zeiten der Vollbeschäftigung eine Erwerbstätigkeit ausgeschlossen ist. Diese Zahl ist niedriger als in ärztlichen Kreisen oft angenommen wird. Zu diesen geistig schwer Behinderten gehören die Down-Syndrom-Patienten praktisch ohne Ausnahme. Das genannte halbe Prozent setzt sich zusammen aus exogen und genetisch bedingten Formen. Im konkreten Fall ge-

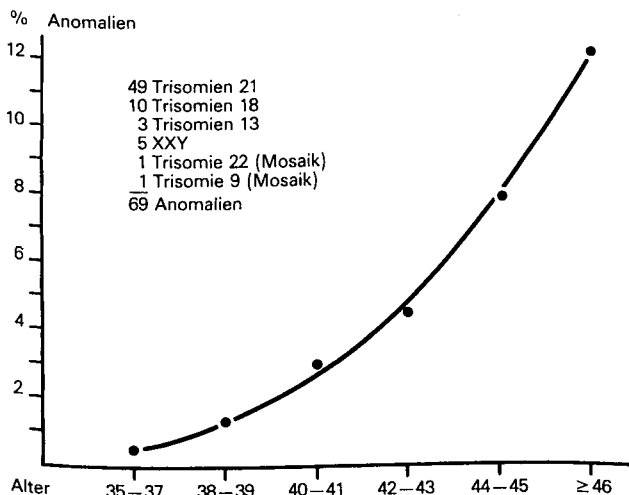
lingt eine klare Zuteilung oft nicht, aber man schätzt, dass rund die Hälfte auf exogene Ursachen, Embryo- und Fetopathien und auf perinatale Regelwidrigkeiten zurückzuführen sind. Unter den genetisch bedingten Formen nimmt das Down-Syndrom mit einer Häufigkeit von 0,14 Prozent eine ganz prominente Stellung ein. Wegen einer Frühsterblichkeit, vorwiegend bedingt durch Herzfehler, verringert sich die Häufigkeit bis zum Schulalter auf etwa 0,1 Prozent. Das wäre somit ein Fünftel des halben Prozentes, oder fast die Hälfte des genetisch bedingten Anteiles. Das Augenmass der Laien ist somit gar nicht so schlecht.

Bei den Nachkontrollen der Kinder von Müttern über 35 Jahren, die eine Amniocentese vornehmen liessen, stellen wir fest, dass die Zahl der pränatal nicht erfassten, nicht letalen und nicht operablen schweren Behinderungen nur ein Bruchteil der pränatal erfassten Trisomien 21 und der Neuralrohrdefekte ausmachen.

Man darf somit festhalten, dass im Zusammenhang mit der von allen prospektiven Eltern gefürchteten schweren geistigen Behinderung die pränatale Karyotypuntersuchung eindruckliche Erfolge zu verzeichnen hat. Diese Präventivmassnahme ist im grösseren Stil erfolgreich, da sie mit vertretbarem Aufwand bei zahlenmässig bedeutsamen Risikogruppen, namentlich den über 35-jährigen Schwangeren angewandt werden kann.

Abbildung 1: Verteilung altersabhängiger Chromosomenanomalien bei 4'129 Fruchtwasserproben von 35-jährigen und älteren Schwangeren. (Zürich 1971-1982)

Vom mütterlichen Alter abhängige Chromosomenanomalien von total 4213 Untersuchungen in Zürich bis Ende 1982.



Die Abb. 1 demonstriert anhand von Zahlen aus dem Zürcher Institut den bekannten Anstieg, namentlich der autosomalen Trisomien, mit dem Alter der Schwangeren.

Welcher Anteil der älteren Schwangeren macht in der Schweiz Gebrauch von der pränatalen Diagnostik? Gemäss den Angaben des Bundesamtes für Statistik werden 8 Prozent der Kinder von Müttern im Alter von 35 Jahren und mehr geboren, somit handelt es sich um rund 5'600 Schwangere pro Jahr. Von diesen machen aufgrund der Zahlen der Schweizerischen Labordiagnostik rund 42 Prozent Gebrauch von der Amniocentese. Dies ist ein erstaunlich hoher

Erfassungsgrad, wenn man bedenkt, dass es sich um einen vollständig freiwilligen Eingriff handelt, dass die Schwangere eine Interruptio ins Auge fassen muss, und dass die Untersuchung in aller Regel nicht völlig kostenlos ist. Wir dürfen aus diesen Zahlen auch schliessen, dass der Prozentsatz älterer Schwangerer, denen das Verfahren unbekannt ist, bei uns sehr gering sein dürfte. Massgeblich dazu beigetragen haben Fernsehen und Presse. Die Laboratorien selber waren meistens zu einer passiveren Haltung gezwungen, leiden doch, im Zeichen der Personalbegrenzung, praktisch alle unter einer chronischen Arbeitsüberlastung.

### Die pränatale Diagnostik mittels Ultraschall

Bei den üblichen Amniocentesen in der 16. SSW dient die Ultraschalluntersuchung der Placentelokalisation, der Lagebestimmung des Feten, der Erkennung von Zwillingsschwangerschaften und der Terminüberprüfung anhand der Messung des biparietalen Durchmessers. Die Punktion unter direkter Ultraschallsicht verringert die Zahl notwendiger Einstiche. Die gezielte Früherkennung von Missbildungen durch Ultraschall ist zeitaufwendig und oft schwierig, sie kommt deshalb zurzeit in der Regel nur bei konkreten Risiken zum Einsatz (z.B. 5+6). In Tab. 2 sind die wichtigsten erkennbaren Missbildungen bzw. die beurteilbaren Organe und Körperstrukturen aufgeführt. Die Möglichkeiten dieser Diagnostik mit modernen Apparaturen, in den Händen von Könnern und unter Aufwand von genügend Zeit, sind sehr beeindruckend. Für die Zwecke der äusseren Inspektion hat der Ultraschall die früher gebrauchte Fetoskopie fast völlig verdrängt.

Tabelle 2: Missbildungen bzw. Organe, die zwischen der 14. und 24. SSW einer Beurteilung durch Ultraschall zugänglich sind.

### ULTRASCHALLUNTERSUCHUNGEN 14. - 24. SSW

- Anenzephalie, Hydrozephalie, Mikrozephalie
- Spina bifida, offen und geschlossen
- Nieren, Ureter, Harnblase, Genitalien, Menge der Amnionflüssigkeit
- Extremitäten; Fehlen von Teilen, Polydactylie, Syndactylie, Synostosen, dysproport. Zwergwuchs, Osteogenesis imperfecta congenita
- Oesophagusatresie, Duodenalatresie
- Gesichtsspalten
- Omphalocelen, Gastroschisis, Teratome, Hydrops

Bei einer gründlichen Ultraschalluntersuchung des Feten zwischen der 16. und 24. SSW liegt ein grosses präventivmedizinisches Potential, mit dem man sich heute auseinandersetzen muss. Ein kritischer Punkt liegt bei den zahlreichen zu erwartenden Grenzbefunden, z.B. bezüglich des Vorliegens eines Hydrocephalus oder einer Mikrocephalie, ferner bei der Bewertung zufällig entdeckter kleiner Anomalien wie z.B. Polydactylie, Syndactylie oder Klumpffuss. Die Situation ist hier grundsätzlich anders, als wenn man solche Symptome als Indiz für das Vorliegen schwerer Syndrome gezielt sucht.

Der vermehrte Einsatz des Ultraschall-Screen-

nings ist praktisch vorprogrammiert. Der Nachfragedruck seitens der Schwangeren ist vorhanden und der vermehrte Einsatz von Apparaturen und Zeit liegt angesichts der Ärztelethora auf der Hand. Fragen der Finanzierung werden zweifellos noch Gegenstand mancher Diskussionsrunde sein.

#### Anmerkungen zu den cytogenetischen Untersuchungen

Mittels der ab 1970 eingeführten Bänderungs-techniken lassen sich im haploiden Chromosomensatz rund 300 Bänder identifizieren; in Prometaphasechromosomen lässt sich diese Zahl bis auf etwa 1'200 steigern. Namentlich bei Untersuchungen im Zusammenhang mit familiären strukturellen Chromosomenanomalien ist diese erhöhte Präzision sehr willkommen.

Die Sicherheit der cytogenetischen Diagnosen ist bei Wahrung der gebotenen labortechnischen Vorsichtsmaßnahmen sehr hoch. Dazu gehört die Untersuchung von Mitosen entweder in mehreren Kulturgefässen oder in mehreren unabhängigen Zellklonen. Zur Qualitätskontrolle gehören auch strikte durchgeführte Nachkontrollen über den Ausgang der untersuchten Schwangerschaften.

Die Problematik der pränatalen cytogenetischen Diagnostik liegt fast nie bei unklaren oder zweifelhaften Diagnosen, sondern bei einer Reihe vorhersehbarer Resultate, bei denen man im vornherein weiss, dass es unmöglich ist, vorauszusagen, wie sich das Kind entwickeln würde. Dies ist der Fall bei de novo balancierten Translokationen, bei echten Mosaiken, bei sehr kleinen Extrachromosomen sowie bei den Geschlechtschromosomenanomalien. Die zuerst genannten strukturellen Anomalien treten zum Glück selten in Erscheinung; die Grössenordnung liegt bei 1 auf 1'000. Die Geschlechtschromosomenanomalien machen, wie aus Tab. 1 hervorgeht, bei der Altersindikation nur etwa ein Fünftel der abnormen Befunde aus, rund 0,4 Prozent. Der Entscheid, ob in diesen Fällen die Schwangerschaft ausgetragen werden soll oder nicht, fällt in der Regel allen Beteiligten schwer. Die allgemeine Erfahrung in der Schweiz ist allerdings dieselbe wie an den meisten Orten im Ausland, nämlich dass fast immer eine Interruptio gewünscht wird.

Misserfolge beim Kultivieren der Zellen treten in einigen Prozenten der Untersuchungen auf und erfordern eine weitere Punktion.

#### Amniocentese und Chorionbiopsie

Für die cytogenetischen Untersuchungen wird die Amniocentese in der Regel in der 16. bis 17. SSW ausgeführt, für biochemische Analysen eher noch später. Bis das cytogenetische Resultat bekannt ist, dauert es dann nochmals zwei bis vier Wochen. Von Punktionen vor der 16. SSW ist man abgekomen, einerseits weil die Abortgefahr grösser ist, andererseits weil im Fruchtwasser der 14. Woche oft zu wenig Zellen für eine erfolgreiche Kultivierung vorhanden sind.

Das Punktionsrisiko, d.h. die Häufigkeit von Aborten von denen ein Zusammenhang mit der Punktion angenommen wird, liegt bei rund 1 Prozent. Dieser Wert ist in den letzten Jahren ziemlich konstant geblieben. Dies gilt

auf jeden Fall für die Fälle, die in Zürich untersucht wurden. Die Amniocentese werden hier - im Gegensatz zu den anderen Zentren in der Schweiz - von einer grösseren Zahl von Kliniken, Spezialabteilungen und frei praktizierenden Gynäkologen durchgeführt.

Unter diesen Voraussetzungen ermittelten wir bei 2'650 Fällen, die nach dem 1. Januar 1979 punktiert wurden und den Geburtstermin bis Ende 1981 erreicht hatten, eine Gesamthäufigkeit von 1,5 Prozent Aborten. In 0,9 Prozent erachteten wir einen Zusammenhang mit der Punktion als sicher oder wahrscheinlich.

Eine zeitliche Vorverlegung der pränatalen Diagnostik ist auf dem Wege der transabdominalen Amniocentese nicht möglich; für diesen Zweck müssen andere Wege eingeschlagen werden. Schon seit vielen Jahren wurde immer wieder versucht, auf transzervikalem Weg an fetales Gewebe heranzukommen; die Versuche wurden aber wegen der Gefahr der Perforation des Fruchtsackes und wegen der Infektionsgefahr als zu riskant betrachtet. In den letzten zwei Jahren scheint nun aber ein Durchbruch erzielt worden zu sein. Eine italienische Forschergruppe unter dem Gynäkologen Brambati und dem Cytogenetiker Simoni hat ein Verfahren entwickelt, welches, mindestens in den Händen dieser Gruppe, effizient und ungefährlich zu sein scheint (7). In der 7. bis 9. SSW wird unter Ultraschallkontrolle transzervikal eine Chorionbiopsie entnommen. Brambati verwendet dazu einen flexiblen Katheter und aspiriert die Zotten mit einer Spritze. Andere Gruppen verwenden Biopsiezangen (8). Unter dem Mikroskop werden die Chorionzotten von der mütterlichen Decidua befreit. Aus Zellen des Zytotrophoblasten können darauf innert Stunden Direktpräparate von Mitosen hergestellt werden, die Zotten können aber auch in der Gewebekultur zum Auswachsen gebracht werden. Biochemische Untersuchungen, namentlich auch DNA-Untersuchungen werden direkt am Zottenmaterial vorgenommen.

Wie überall in der 1. Welt sind auch Laboratorien in der Schweiz daran, die neuen Methoden zu erproben und voraussichtlich einzuführen. Vor einem Jahr fand unter den Auspizien der Lausanner Gruppe eine Demonstration der Herren Brambati und Simoni für die Schweizer Interessenten statt. Vorläufig kann man folgendes sagen: Zunächst einmal zur Cytogenetik: Sofern man genügend Zottenmaterial aus zentraleren Partien des Chorions erhält, so findet man in den Direktpräparaten eine bescheidene Zahl verwertbarer Mitosen. Deren Qualität lässt zu wünschen übrig, genügt aber zur Erkennung von Trisomien und sehr groben strukturellen Anomalien vollauf. Bessere Mitosen erhält man, wenn man die Zotten 1-2 Wochen züchtet. Dieses Züchten ist aber problematisch, erstens weil nach den Erfahrungen zahlreicher Laboratorien häufig mütterliche Zellen in Teilung gehen und daher irreleitende Resultate ergeben können; zweitens verliert man durch das Züchten die Vorteile der Direktmethode, d.h. die Raschheit und die Einsparung von Arbeitszeit und Material.

Was den gynäkologischen Anteil des Verfahrens anbelangt, so zeigt sich in Zentren der Schweiz das gleiche wie im Ausland: Das Verfahren ist anspruchsvoller als die Amniocentese, muss gelernt und geübt werden und von einer eingespielten Equipe ausgeführt werden. Trotz dieser Anfangsschwierigkeiten, die wahrscheinlich noch ein paar Jahre fort-

Gauern werden, ist man sich weitgehend darüber einig, dass sich die neuen Verfahren einbürgern werden. Besonders wichtig und dringend ist natürlich die Vorverlegung des Zeitpunktes der pränatalen Diagnose in all jenen Fällen in denen das genetische Risiko hoch ist, 25 oder 50 Prozent beträgt. Notwendige Interruptionen können dadurch noch mittels der Absaugmethode vorgenommen werden. Bei den cytogenetischen Indikationen ist die Sache etwas weniger dringlich aus dem einfachen Grunde, weil eine Interruptio durchschnittlich nur in zwei Prozent der Untersuchungen vorkommt und weil sich die Zielgruppen - siehe der Erfolg bei der Altersindikation - ganz offensichtlich mit dem späten Zeitpunkt abgefunden haben; er hat sich kaum als Hindernis für die Ausbreitung der Methode erwiesen. Es ist aber selbstverständlich unbestritten, dass eine Vorverlegung der Interruptio um zwei bis drei Monate auch hier überaus wünschbar ist.

### Die Diagnostik bei monogenen Erbkrankheiten

Eine ganze Anzahl Stoffwechselkrankheiten konnten schon sehr bald nach der Einbürgerung der genetischen Amniocentese an gezüchteten Zellen aus dem Fruchtwasser diagnostiziert werden, d.h. etwa ab 1972. Seither sind laufend weitere Krankheiten hinzugetreten, heute etwa gegen hundert. Die Zahl der begehrten Untersuchungen ist aber klein. Bis Ende 1980 waren es in der Schweiz 55, also für das ganze Land nicht einmal zehn pro Jahr. Dies reflektiert einmal mehr die Seltenheit der meisten monogenen Erbkrankheiten. Die notwendigen biochemischen Untersuchungen an sehr geringen Zellmengen sind in aller Regel schwierig und erfordern Spezialkenntnisse. Deshalb hat sich eine internationale Zusammenarbeit eigebürgert. Das Fruchtwasser oder die gezüchteten Zellen werden an entsprechende Laboratorien gesandt, die sich gewöhnlich nur mit einzelnen oder wenigen Krankheiten befassen.

Mit der Ausbreitung der DNA-Diagnostik wird sich diese Sachlage ändern. Das Prinzip dieser Methoden beruht darauf, dass die DNA selbst, also die einzelnen Gene und ihre Nachbarschaft und nicht irgendwelche Genprodukte untersucht werden. Entweder kann man dabei Änderungen in der Basensequenz zwischen normalen und mutierten Allelen selber erfassen oder man sucht nach vererbten Sequenzveränderungen in nächster Nähe der interessierenden Gene. Solche sog. Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismen gibt es in grosser Zahl, man muss sie aber in manchen Fällen für die individuellen Familien zuerst ermitteln. Ein einführender Text dazu findet sich z.B. bei Harper (9).

Im Gegensatz zu den hochspezialisierten Enzymuntersuchungen bei den Stoffwechselkrankheiten, kommen hier im Prinzip stets die gleichen DNA-technologischen Methoden zum Einsatz, ganz gleichgültig, ob es sich um eine Nervenkrankheit, ein Augenleiden oder eine Stoffwechselkrankheit handelt. Ganz ähnlich wie in der Cytogenetik, braucht man hier wenige, aber spezialisierte und aufwendige Methoden. Es dürfte eine Illusion sein, zu glauben, dass in- oder ausländische Forschungslaboratorien auf lange Sicht bereit wären, der medizinischen Genetik diese Rou-

tearbeit abzunehmen. Die Zeit scheint mir gekommen, dass sich alle grösseren medizinisch-genetischen Zentren auf diese Aufgaben vorbereiten müssen. Es braucht dazu molekularbiologisch ausgebildete Fachleute, Laborraum und Apparaturen, deren Anschaffungswert in der Grössenordnung von Fr. 100'000.-- liegt.

Voraussichtlich wird es noch eine geraume Zeit (vielleicht ein oder zwei Jahrzehnte) dauern, bis die Mehrzahl der bekannten monogenen Erbkrankheiten auf der Chromosomenkarte lokalisiert ist. Die Genkartierung ist eine Voraussetzung für die DNA-Diagnostik, ebenso wie die freie Erhältlichkeit einer grossen Zahl klonierter DNA-Proben, die die ganze Länge des menschlichen Genoms abdecken müssen. Lange bevor diese Vollständigkeit erreicht ist, werden aber laufend neue Krankheiten diagnostizierbar werden. Für Krankheiten, die den Beta-Globinlocus betreffen, ist die Anwendung bereits Routine. Für die Chorea Huntington, den Morbus Steinert und den Morbus Duchenne steht die DNA-Diagnostik unmittelbar vor dem Durchbruch. Es wäre auch erstaunlich, wenn die Lokalisierung des Gens für die cystische Fibrose noch sehr lange auf sich warten liesse.

Wie steht es mit der Aussicht auf eine pränatale Diagnostik bei den quantitativ sehr bedeutsamen, multifaktoriell vererbten Krankheiten, insbesondere den Schizophrenien, den affektiven Psychosen und den genuinen Epilepsien? Wenn man zellulären Substraten, den Neurotransmitoren und anderen Stoffwechselprozessen bei diesen Krankheiten eine wesentliche Bedeutung zumisst (was wohl richtig sein dürfte), so wird es wahrscheinlich, dass man auch einzelnen Genen auf die Spur kommen wird, die einen wesentlichen disponierenden Einfluss haben. Solche Gene wären in aller Regel dominant oder kodominant; in anderen Worten, man fände sie wohl bei je 50 Prozent der Nachkommen und Geschwister. Wer das disponierende Gen in der betreffenden Familie nicht besitzt, der dürfte mit einem geringen Krankheitsrisiko rechnen. Wie aber wäre die Situation für die anderen? Hier muss an die Konkordanz von nur zirka 50 Prozent bei den eineiigen Zwillingen erinnert werden. Selbst wer wie sie die volle genetische Konstitution hat - also nicht nur das disponierende Hauptgen - wird nur in etwa der Hälfte der Fälle tatsächlich erkranken. Konkret würde das also bedeuten, dass man bei einer pränatalen Diagnose die empirischen Risiken etwas einengen könnte, beispielsweise statt 10 Prozent entweder 20 oder sehr wenig, statt 2 Prozent entweder 4 Prozent oder sehr wenig. Das wäre eine völlig unbefriedigende Situation, wenn man an eine Interruptio als einzige Konsequenz denkt. Die präklinische Diagnose wäre ebenfalls nur dann sinnvoll, wenn es eine erfolgversprechende präventive Therapie gäbe, mit der man die Manifestation verhindern könnte.

### Fetoskopische Untersuchungen

Wie bereits erwähnt, hat die Bedeutung der Fetoskopie in der pränatalen Diagnostik etwas an Boden verloren. Aeussere Missbildungen werden im Ultraschallbild erfasst. Wichtig sind heute v.a. noch fetoskopische Blutentnahmen bei Risiko für Hämophilie und einige andere Blutkrankheiten (10) ferner Eingriffe

für Hautbiopsien, z.B. bei der anhidrotischen ektodermalen Dysplasie (11). In der Schweiz sind zurzeit pro Jahr ein bis zwei fetoskopische Eingriffe notwendig. Nach unserem Dafürhalten fehlt damit für Schweizerische Kliniken die Basis um genügend eigene Erfahrungen sammeln zu können. Die Ueberweisung an ausländische Zentren, z.B. das Kings College Hospital in London funktioniert problemlos.

#### Alphafetoprotein- (AFP-) Untersuchungen

Da die Bestimmungsmethode sehr einfach ist, wird die AFP-Konzentration routinemässig in jeder Fruchtwasserprobe untersucht. Man erfasst damit offene Neuralrohrdefekte, Anenzephalus, Omphalocelen, Gastroschisis und eine Reihe weiterer Missbildungen, bei denen das AFP durch seröse Membranen hindurch in das Fruchtwasser gelangen kann. Das AFP ist auch erhöht, wenn es nicht geschluckt und damit verdaut wird, oder wenn es von der Niere ungenügend zurückgehalten wird. Bei der gezielten Suche nach offenen Neuralrohrdefekten sollte man heute der fachmännischen Ultraschalluntersuchung die erste Priorität einräumen. Eher als Ergänzung kann man bei einem negativen Befund noch das Fruchtwasser-AFP beiziehen. Die AFP-Bestimmung im Serum von Schwangeren der 15. bis 17. SSW sollte nur als Screening (und nicht bei konkreten Risiken) angewandt werden. Damit lassen sich rund 80 Prozent der offenen Neuralrohrdefekte erfassen.

Zahlenmässig sind die Spina bifida-Fälle im Schweizerischen Untersuchungsgut weniger bedeutsam als die Chromosomenanomalien. 312 Karyotypanomalien stehen 61 Spina bifida-Fälle gegenüber, bei denen es sich in zwei Dritteln um Anenzephalien handelte. Dazu ist allerdings beizufügen, dass heute immer mehr Anenzephalien, aber auch grosse Myelomeningocelen vom Geburtshelfer mittels Ultraschall entdeckt werden, ohne dass die genetischen Laboratorien involviert werden.

#### Zusammenfassung

In den Schweizerischen Laboratorien von Basel, Bern, Genf, Lausanne, Locarno und Zürich wurden von 1971 bis 1983 insgesamt 19'872 pränatale genetische Untersuchungen durchgeführt. Die Häufigkeit der Untersuchungen aus den verschiedenen Indikationen und die Zahlen der dabei ermittelten Anomalien werden dokumentiert. Bei den 12'485 aus Altersindikation (35 J. und älter) vorgenommenen Untersuchungen wurden 241 Chromosomenanomalien diagnostiziert, davon 125 Trisomien 21. Bei 5'225 Proben von Frauen unter 35 fanden sich nur 7 Trisomien 21. In 93 Prozent der Fälle war die Prävention des Down-Syndroms die Hauptmotivation der Schwangeren. Rund 42 Prozent der über 35-jährigen machten in den letzten Jahren in der Schweiz Gebrauch vom Angebot der Amniocentese. Grosse Fortschritte sind bei der Ultraschalldiagnostik fetaler Missbildungen zu verzeichnen. Im weiteren befasst sich der Übersichtsartikel mit den Entwicklungen auf dem Gebiet der pränatalen Diagnostik im ersten Trimester sowie mit der DNA-Diagnostik monogener Erbkrankheiten an Chorionbiopsien.

#### Resumé Connaissance actuelle des méthodes de diagnostique prénatale

De 1971 à 1983, un total de 19'872 examens génétiques prénataux ont été effectués dans les laboratoires de Bâle, Berne, Genève, Lausanne, Locarno et Zurich. La fréquence des investigations pour différentes indications et le nombre des anomalies découvertes sont présentés. Les 12'485 examens entrepris pour une rai-

son d'âge (femme enceinte de 35 ans et plus) ont permis de diagnostiquer 241 anomalies chromosomiques, dont 125 trisomies 21 (syndrome de Down). Parmi 5225 examens chez des femmes de moins de 35 ans, on n'a trouvé que 7 trisomies 21. Le dépistage du syndrome de Down était la motivation principale des femmes enceintes dans 93% des cas. Au cours de dernières années, 42% environ des femmes enceintes de 35 ans et plus ont bénéficié d'amniocentèse. De grands progrès ont aussi été réalisés dans le diagnostic de malformations congénitales par les ultrasons. De plus, la vue d'ensemble présentée dans cet article traite des développements dans le domaine du diagnostic prénatal pendant le premier trimestre de la grossesse et du diagnostic de maladies héréditaires monogènes à l'aide de biopsies chorioniques (étude de l'ADN).

Summary The state of prenatal diagnosis in Switzerland. In Swiss laboratories of Basel, Berne, Geneva, Lausanne, Locarno and Zurich 19'872 prenatal diagnosis were carried out from 1971 to 1983. The frequency of the tests carried out for the different indications and the numbers of the detected anomalies are presented. In 12'485 tests performed because of advanced maternal age (35 years and older) 241 chromosome anomalies were diagnosed with 125 trisomies 21 among them. In contrast, only 7 trisomies 21 were found in 5'225 samples from women below 35 years. Prevention of Down's syndrome was the prevalent motivation of 93 percent of the pregnant women. Approx. 42 percent of the Swiss women, 35 years and older, requested an amniocentesis in the course of the last few years. Remarkable progress was made in the ultrasound diagnosis of fetal malformations. Developments in the field of first trimester prenatal diagnosis and in the use of DNA technology for the diagnosis of monogenic defects are dealt with.

#### Literaturverzeichnis

- (1) Prenatal diagnosis. Journal. Ferguson-Smith, M.A., editor, John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, New York, Brisbane, Toronto. (First issue Jan. 1981)
- (2) Medizinische Genetik, Informationsblatt der Schweiz. Ges. für Medizinische Genetik, Nr. 6, April 1981, S. 8-10
- (3) idem, Nr. 12, April 1984, S. 9-12
- (4) W. Schmid: Der Stand der pränatalen genetischen Diagnostik. Schweiz. Rundschau für Medizin PRAXIS. 73, Nr. 8 (1984), S. 239-243
- (5) G. Savoldelli, W. Schmid, A. Schinzel: Prenatal diagnosis of cleft lip and palate by ultrasound. Prenatal Diagnosis 2, p. 313-317, 1982
- (6) Schinzel A. and Litschgi M.: Autosomal recessive severe congenital microcephaly: antenatal ultrasonographic diagnosis and head growth from 15 to 24 weeks of gestation. I. Med. Genet 21: 355-358 (1984)
- (7) G. Simoni, B. Brambati, C. Danesino, F. Rossella, G. Terzoli, M. Ferrari, M. Fraccaro: Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. Hum Genet 63, p. 349-357 (1983)
- (8) B. Gustavii: Chorionic villi sampling under direct vision. Clinical Genetics 26: p. 297-300 (1984)
- (9) P.S. Harper: Practical Genetic Counselling. John Wright and Sons Ltd. 326 p, (1984)
- (10) Ch.H. Rodeck: Fetoscopy at King's College Hospital, London. In: Fetoscopy, Chap. 9, Rocker and Laurence, editors. Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1981
- (11) M.-L. Arnold, R. Rauskolb, I. Anton-Lamprecht, A. Schinzel and W. Schmid: Prenatal Diagnosis of Anhidrotic Ectodermal Dysplasia. Prenatal Diagnosis, Vol. 4, 85-98 (1984)