

Pränatale Diagnostik genetischer Defekte

Indikation – Durchführung – Erfahrungen – Schlußfolgerung

Walter Fuhrmann

Die nachfolgenden Erfahrungen und Schlußfolgerungen wurden im Auftrag der Teilnehmergruppe am Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) „Pränatale Diagnostik genetischer Defekte“ zusammengestellt.

Sie wurden bei der Abschlußtagung der an diesem Schwerpunktprogramm beteiligten Ärzte und Wissenschaftler (Gynäkologen, Humangenetiker, Pädiater und Biochemiker) am 21. März 1980 in Berlin in dieser Form diskutiert und gebilligt und werden so auch unterstützt von den Arbeitsgemeinschaften

„Klinische Genetik“ (Vorsitzender: Professor Dr. W. Fuhrmann, Gießen) und

„Zytogenetik“ (Vorsitzender Professor: Dr. E. Passarge, Essen) der

Gesellschaft für Anthropologie und Humangenetik.

1. Allgemeines

Seit der Begründung des Schwerpunktprogramms der DFG zur pränatalen Diagnostik genetischer Defekte 1973, konnten in Deutschland bis zum 31. Dezember 79 etwa 15 000 Fruchtwasseruntersuchungen dokumentiert werden. In Übereinstimmung mit den Feststellungen, die im November 1979 von

einer internationalen Arbeitsgruppe im Val David, Quebec, Canada, getroffen wurden, ergeben sich die folgenden Erfahrungen und Schlußfolgerungen:

► Die pränatale Diagnostik aus dem Fruchtwasser nach Amniozentese ist eine gut ausgearbeitete, klinisch erprobte und bewährte Methode, mit der eine größere Zahl von Krankheiten und Anomalien des Feten so frühzeitig erkannt werden können, daß ein Schwangerschaftsabbruch gegebenenfalls noch möglich ist.

Sie ist eine aufwendige und invasive Methode, die nur indiziert ist, wenn begründeter Verdacht auf ein erhöhtes Risiko für eine so erfaßbare, schwerwiegende Anomalie besteht.

International sind inzwischen mehr als 100 000 derartige Untersuchungen durchgeführt worden.

Für die pränatale Diagnostik ist die Gewinnung von Fruchtwasser mittels der Amniozentese im zweiten Trimenon Voraussetzung.

Um größtmögliche Sicherheit für die Patientin und den Feten und Verlässlichkeit der Diagnostik zu erreichen, erfordert die Amniozentese zu diesem Zeitpunkt Geschick, spezielle Ausbildung und Erfahrung des Operateurs und eine spezielle technische Ausstattung der Abteilung.

Zytogenetische, biochemische und physikalische Untersuchungen erlauben es, bestimmte Krankheiten und Anomalien des Feten so rechtzeitig zu erkennen, daß ein Schwangerschaftsabbruch noch möglich ist. Die Methoden sind ausgereift und klinisch bewährt. Für die Indikationsstellung muß der Arzt ihre Möglichkeiten, Grenzen und Risiken kennen. Ein hoher Standard der Untersuchungstechnik muß gesichert sein.

Auch für die beteiligten Humangenetiker, Zytogenetiker und Biochemiker sind mehrjährige Erfahrung und spezielle technische Ausstattung erforderlich.

Die Diagnostik bedeutet für alle Beteiligten nicht nur erhebliche Arbeitsbelastung, sondern vielfach auch psychische Belastung, da die Entscheidung mitunter schwierig ist und unter Zeitdruck getroffen werden muß.

Die Erfahrung zeigt, daß die Chromosomenanalyse aus dem Fruchtwasser eine Treffsicherheit von mehr als 99,5 Prozent aufweist.

Die Sicherheit der Diagnostik biochemischer Störungen, die bei etwa 60 metabolischen Krankheiten möglich ist, hängt von der jeweiligen Störung und der Exaktheit der Vordiagnostik ab.

Aus prinzipiellen und methodischen Gründen können viele dieser Krankheiten nicht mit der gleichen Sicherheit diagnostiziert werden wie die Chromosomenanomalien; das gilt besonders für den Ausschluß einer bestimmten Anomalie.

Die Alpha-Fetoprotein-Bestimmung, eventuell kombiniert mit anderen Methoden, gestattet die Erkennung der Mehrzahl aller dorsalen Schlußstörungen des Neuralrohrs vom Typ der Spina bifida oder Anenzephalie. ▽

Pränatale Diagnostik

Auch bei großer Erfahrung und Sorgfalt sind jedoch nicht alle derartigen Fehlbildungen erkennbar.

2. Indikationen zur pränatalen Diagnostik durch Amniozentese

Nachfolgend können nur allgemeine Hinweise gegeben werden. Die Indikation muß im Einzelfall im Rahmen der genetischen Beratung festgestellt werden.

Die häufigste Indikation zur pränatalen Diagnostik ist die Befürchtung einer Chromosomenanomalie des Feten, hier vor allem auf Grund eines erhöhten Alters der Eltern.

2.1 Indikation Alter der Eltern

Alter der Mutter: Die Zunahme der Häufigkeit von numerischen Chromosomenanomalien mit dem Alter der Mutter ist gesichert. Daraus ergibt sich höchste Priorität für die pränatale Diagnostik für Frauen im Alter von 38 Jahren und darüber. Die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik sollte aber auch für alle Schwangeren ab dem 35. Lebensjahr geboten werden.

Für die praktische Entscheidung sind unter anderem die folgenden Faktoren von Bedeutung:

- 1 das Risiko für eine Chromosomenanomalie des Kindes im speziellen Fall
- 2 die Altersverteilung der Schwangeren in der Bevölkerung
- 3 die Laborkapazität des jeweiligen Zentrums.

Das Alter des Vaters hat nach neuen Daten wahrscheinlich einen Einfluß auf die Häufigkeit numerischer Chromosomenanomalien. Dieser Einfluß ist sicher weniger ausgesprochen als der des Alters der Mutter. Er kann bei Vätern über 55 Jahren berücksichtigt werden, wird für sich allein aber selten eine Indikation zur pränatalen Diagnostik darstellen.

2.2 Wiederholungsrisiko nach einer Schwangerschaft mit Trisomie des Feten

Auch bei freier Trisomie eines Kindes (oder Feten) besteht ein erhöhtes Risiko für weitere Kinder des gleichen Paares. Dieses ist dann am höchsten, wenn die Mutter bei der Geburt des betroffenen Kindes unter 30 Jahre alt war.

Müttern, die schon eine Schwangerschaft mit einem trisomen Feten durchgemacht haben, sollte daher die pränatale Diagnostik in nachfolgenden Schwangerschaften angeboten werden.

2.3 Strukturelle Chromosomenaberrationen

Eine Amniozentese ist ratsam, wenn einer der Eltern Träger einer strukturellen Aberration ist.

2.4 Geschlechtsdiagnostik

Die zytogenetische Untersuchung der Amniozentese gestattet eine sichere Geschlechtsbestimmung des Feten.

Dadurch kann das Risiko für Kinder von Müttern, die Träger eines Gens einer X-chromosomal vererbten Krankheit sind, präzisiert werden.

In solchen Fällen soll die Geschlechtsdiagnostik stets auf dem Karyotyp beruhen und sich nicht allein auf die Geschlechtschromatindiagnose stützen.

Der Wunsch nach einer Geschlechtsbestimmung ohne medizinische Begründung stellt keine Indikation zur Amniozentese dar.

2.5 Erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte des Feten

Die Indikation zur Amniozentese kann beruhen auf:

- 1 der Familienanamnese (insbesondere dem Vorliegen eines Neu-

ralrohrdefektes bei einem vorausgegangenem Kind oder einem Eltern- teil)

- 2 dem Verdacht auf Anenzephalie nach klinischem Befund oder Ultraschalluntersuchung

- 3 dem Verdacht auf Spina bifida nach Ultraschalluntersuchung

- 4 einem über den definierten Grenzwert erhöhten Alpha-Fetoprotein-Spiegel (AFP) im Serum.

Zusätzlich zur AFP-Bestimmung im Fruchtwasser sollte, sofern nicht bereits vorher erfolgt, die AFP-Konzentration im Serum bestimmt werden.

Die Blutabnahme hierfür soll unbedingt vor der Amniozentese erfolgen, da durch den Eingriff selbst in etwa 10 Prozent der Fälle ein erheblicher Anstieg der AFP-Konzentration im mütterlichen Blut verursacht wird und ein nach Amniozentese erhöht gefundener Wert daher diagnostisch nicht verwertbar ist.

Gegebenenfalls sollten eine spezielle Ultraschalluntersuchung und die Bestimmung der Acetylcholinesterase im Fruchtwasser veranlaßt werden. Weitere Zusatzuntersuchungen sind in der Entwicklung.

2.6 Verdacht auf metabolische Krankheiten des Feten

Wird auf Grund der Familienanamnese eine metabolische Erkrankung des Feten befürchtet, so ist vor der Amniozentese die genaue biochemische Klärung des Defekts bei den Familienangehörigen durchzuführen.

Auch soll frühzeitig Kontakt zum untersuchenden biochemischen Laboratorium aufgenommen werden, um über die Möglichkeit der Diagnostik zu entscheiden und optimale Voraussetzungen für Materialgewinnung, Versand und Untersuchung zu schaffen.

Die Paralleluntersuchung in zwei Laboratorien ist sehr wünschenswert.

2.7 Sonstige Indikationen

Aufgrund experimenteller und epidemiologischer Daten wird von einigen Autoren eine Belastung der Graviden mit ionisierenden Strahlen kurz vor der Konzeption als Indikation zur pränatalen zytogenetischen Diagnostik angesehen. Hierüber bestehen unterschiedliche Auffassungen. Bei Abwägung der Risiken kommt diese Indikation nur bei höherer Strahlenbelastung der Gonaden in Betracht. In gleichem Sinne stellt auch eine der Konzeption unmittelbar vorausgehende Behandlung eines Partners mit Zytostatika eine mögliche Indikation zur pränatalen Diagnostik dar.

Eine *psychische Indikation*, zum Beispiel wegen allgemeiner Befürchtungen nach Geburt eines Kindes mit einer nicht pränatal diagnostizierbaren Mißbildung oder wegen des Auftretens eines Down-Syndroms im Bekanntenkreis, sollte nur mit größter Zurückhaltung anerkannt werden. Eine eingehende humangenetische Beratung ist hier besonders wichtig. Bei Auftreten einer Chromosomenanomalie in der Familie kann durch eine Chromosomenanomalie aus dem Blut des betroffenen Elternteils der Grund zur Besorgnis ausgeräumt werden. (Ausschluß der Trägerschaft der erblichen Form des Down-Syndroms: balancierte D/G- oder G/G-Translokation)

3. Notwendigkeit der genetischen Beratung vor der Amniozentese

Vor der Entscheidung über eine Amniozentese-Diagnostik ist eine sorgfältige Prüfung der Indikation erforderlich. Dazu ist eine humangenetische Beratung dringend erwünscht. Diese sollte nach Möglichkeit auch vor einer Amniozentese aus reiner Altersindikation erfolgen, um zusätzliche, für die Diagnostik wichtige Probleme wie zum Beispiel erbliche, pränatal diagnostizierbare Stoffwechselleiden oder X-chromosomal rezessiv-erbliche Erkrankungen in der Familie nicht zu überse-

hen. In jedem Falle soll die allgemeine Beratung vor der Amniozentese aber eine zur Erkennung solcher Situationen ausreichende Familienanamnese umfassen.

Die Patientin muß vor der Entscheidung zur Amniozentese über die Möglichkeiten und Grenzen der Diagnostik und die Möglichkeit einer Fehldiagnose unterrichtet werden. Gleichzeitig soll sie über die Risiken der Amniozentese informiert werden. Die entsprechende Information soll möglichst nicht erst unmittelbar vor dem Eingriff erfolgen. Es ist ratsam, ein schriftliches Protokoll beziehungsweise eine Einverständniserklärung von der Patientin unterschreiben zu lassen.

4. Durchführung der pränatalen Diagnostik

4.1 Technische Durchführung der Amniozentese

Im Hinblick auf die ausreichende Fruchtwassermenge, die Zellzahl im Fruchtwasser und die mit der Diagnostik und eventuellen Intervention verbundenen Zeitfaktoren haben sich die 16. und 17. Schwangerschaftswoche als günstigster Termin für die Amniozentese erwiesen. Diese sollte nur von speziell ausgebildeten und geübten Operateuren vorgenommen werden.

Der Durchführung des Eingriffs an einem Zentrum, das die notwendigen Erfahrungen besitzt und in enger Zusammenarbeit mit einem humangenetischen Institut und seinen Laboratorien steht, ist unbedingt der Vorzug zu geben.

Die Amniozentese zur pränatalen Diagnostik soll deshalb auch nicht Gegenstand der allgemeinen gynäkologisch-geburtshilflichen Fachausbildung sein.

Der Eingriff soll nur nach unmittelbar vorausgegangener Ultraschalluntersuchung unter sterilen Kauteilen vorgenommen werden. Die Risiken des Eingriffs und die Zahl blutiger Fruchtwasserproben können

wahrscheinlich durch die gleichzeitige Überwachung der Punktion mit einem Real-time-Gerät weiter verringert werden.

4.2 Das Risiko der Amniozentese

Die Erfahrung zeigt, daß eine ernste Gefährdung der Mutter durch die Amniozentese äußerst selten eintritt.

Mit zeitweiligem Verlust von Fruchtwasser (leakage) ist in 1 bis 1,5 Prozent und mit leichten Blutungen (spotting) in 0,4 bis 1,8 Prozent der Fälle zu rechnen. Eine „Amnionitis“ wurde etwa 1mal unter 1000 Eingriffen festgestellt. Ein einziger, bisher beobachteter mütterlicher Todesfall aufgrund eines Endotoxinschocks kann als tragische Ausnahme angesehen werden.

Eine stationäre Nachbeobachtungszeit wird von den meisten Zentren nicht für erforderlich erachtet, jedoch soll die Patientin angehalten werden, sich bei Auftreten von Beschwerden sofort mit ihrem Frauenarzt oder dem Zentrum in Verbindung zu setzen, an dem die Punktion durchgeführt wurde.

Die größte Gefahr der Amniozentese liegt in der möglichen Auslösung einer Fehlgeburt durch den Eingriff. Gestützt auf die Erfahrungen des deutschen Schwerpunktprogramms kann gesagt werden, daß dieses Risiko mit größter Wahrscheinlichkeit nicht höher als 1 Prozent ist. Eine erhöhte perinatale Mortalität, definiert als Totgeburt nach der 28. Woche oder Tod in der ersten Woche nach der Geburt war nicht festzustellen. Ein vermehrtes Auftreten perinataler Komplikationen (Hüftgelenksdysplasie, Klumpfuß, Atemnotsyndrom) kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Zur Klärung dieser Frage sind weitere sorgfältige Nachuntersuchungen erforderlich.

Die Häufigkeit von Komplikationen nimmt zu, wenn mehrfache Punktionen erforderlich sind. Die Diagnostik kann durch Blutbeimengungen zum Fruchtwasser gestört werden. Die

Pränatale Diagnostik

Anzahl dieser und anderer Komplikationen läßt sich verringern, wenn Punktionen nur von erfahrenen und speziell geübten Operateuren unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden.

Eine Immunisierung gegen Rhesus-Faktor kann bei rh-negativen Frauen als Folge der Amniozentese eintreten. Sie kann nach den vorliegenden Erfahrungen durch Anti-D-Prophylaxe verhindert werden. Auf diese Maßnahme soll daher nicht verzichtet werden.

Eine Gefährdung des Feten durch diese Prophylaxe ist bisher nicht nachgewiesen, sie kann allerdings auch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Entsprechende Untersuchungen, auch zur Frage der Dosis, werden zur Zeit durchgeführt.

4.3 Chromosomendiagnostik aus dem Fruchtwasser

Die Technik der Chromosomendiagnostik ist gut etabliert. Der Kultur-erfolg hängt auch von der Qualität der Fruchtwasserprobe ab und korreliert insofern mit der Erfahrung des Arztes, der die Amniozentese vornimmt.

Insbesondere wird mit steigender Erfahrung die Häufigkeit der Blutbeimengung zum Fruchtwasser und die Kontaminierung mit mütterlichen Zellen vermindert.

Mitosen können für die Analyse entweder nach Trypsinierung oder nach In-situ-Präparation von Zellklonen gewonnen werden. Es sollten möglichst Zellen von zwei primären Kulturen analysiert werden. Laboratorien, die mit pränataler Diagnostik befaßt sind, sollten auch die differentielle Anfärbung der Chromosomen (Q-, R-, C- und G-Banden) beherrschen.

Auf eine Chromosomenanalyse auch in solchen Fruchtwasserproben, die aus anderer Indikation gewonnen werden, zum Beispiel wegen erhöhten Risikos für einen Neu-

ralrohrdefekt, sollte nur dann verzichtet werden, wenn die beschränkte Laborkapazität im Einzelfall keine andere Lösung ermöglicht.

Die Sicherheit der Chromosomendiagnostik erreicht oder überschreitet die 99,5-Prozent-Grenze.

Besondere Schwierigkeiten kann die Diagnostik bei Vorliegen von Zwillingsschwangerschaften bieten. Durch getrennte Punktion beider Fruchthöhlen unter Ultraschallkontrolle und nach Farbstoffinjektion kann dies umgangen werden.

Finden sich Zellen mit verschiedenem Karyotyp, so müssen zunächst Artefakte ausgeschlossen werden. Ein Mosaik kann vor allem durch in der Kultur aufgetretene Aberrationen und durch Beimischung mütterlicher Zellen vorgetäuscht werden, letzteres wird in etwa 3 bis 5 pro 1000 Kulturen beobachtet. Für die Abgrenzung gibt es verlässliche Kriterien, jedoch können im Einzelfall Unsicherheiten unüberwindlich sein.

Wenn der ursprüngliche Befund auf ein echtes Mosaik hinweist, kann auch eine Wiederholung der Amniozentese meist keine eindeutige Aussage über die klinische Bedeutung des Befundes bringen.

Um die diagnostische Sicherheit eines Laboratoriums zu gewährleisten, ist eine ausreichende Erfahrung in der Zytogenetik und speziell auch der Züchtung von Fruchtwasserzellen erforderlich. Der zuständige Wissenschaftler soll vor Aufnahme einer selbständigen Tätigkeit mindestens zwei Jahre in einem humangenetischen Institut oder in einer zytogenetischen Abteilung entsprechender Größe gearbeitet haben und dabei umfassende Erfahrungen in der Durchführung und Auswertung von Zellkulturen aus dem Fruchtwasser und der allgemeinen Zytogenetik erworben haben. Um ausreichende Zuverlässigkeit der Diagnostik zu erhalten, wird als minimale Zahl jährlicher Amnionzellkulturen die Zahl 100 angesehen. Als Anhaltspunkte für die Zusam-

ensetzung des zytogenetischen Teams für die pränatale Diagnostik nannte eine internationale Expertengruppe einen Wissenschaftler für die Betreuung von 4 bis 5 eingearbeiteten technischen Assistenten, wobei die Arbeitsbelastung der einzelnen Assistenten 150 Fruchtwasserproben pro Jahr für die zytogenetische Analyse nicht übersteigen sollte.

Das Labor sollte in engem Kontakt mit dem humangenetischen Institut für die genetische Beratung und mit der Frauenklinik für die Amniozentese stehen.

Für die AFP-Bestimmung und spezialisierte biochemische Untersuchungen sollten entsprechende Vorkehrungen, gegebenenfalls durch Kontakte mit anderen Instituten, getroffen sein.

4.4 Diagnose offener Neuralrohrdefekte (Spina bifida, Anenzephalie)

Während die Diagnose einer Anenzephalie bereits bei der Ultraschalluntersuchung der Schwangeren sicher gestellt werden kann, ist für die Diagnose der Spina bifida aperta auf die Bestimmung der AFP-Konzentration im Fruchtwasser nicht zu verzichten. Der Einsatz alternativer Methoden (zum Beispiel Bestimmung der Acetylcholinesterase im Fruchtwasser) wird derzeit erprobt. Die Zahl der Amniozentesen, die primär für die Diagnostik der Neuralrohrdefekte durchgeführt werden, nimmt als Folge der besseren Beratung gefährdeter Familien und der zunehmenden Verwendung der Bestimmung der AFP-Konzentration im Serum als Suchtest zur Früherkennung solcher Defekte zu. Eine AFP-Bestimmung sollte aber auch in allen Fruchtwasserproben durchgeführt werden, die aus anderer Indikation gewonnen werden.

Die Bestimmung der AFP-Konzentration im Fruchtwasser erfolgt verlässlich mittels der Laurell-Elektrophorese oder dem Radioimmunoassay.

Da der Bewertung der gefundenen Konzentration die laboreigenen Mittelwerte und deren Standardabweichung oder die Medianwerte und deren Vielfaches zugrunde gelegt werden müssen, sollte die AFP-Diagnostik so zentralisiert werden, daß jedes beteiligte Labor einen genügend hohen Probenanfall hat. Darüber hinaus soll eine enge Zusammenarbeit mit den jeweiligen Zentren bestehen und der Ausgang der untersuchten Schwangerschaften, wie auch in allen übrigen Fällen, kontrolliert werden. Die Abhängigkeit der Grenzwerte für die AFP-Konzentration im Serum und Fruchtwasser vom Schwangerschaftsalter macht eine genaue Mitteilung dieser Daten an das untersuchende Laboratorium erforderlich. Die Kontrolle des Schwangerschaftsalters durch Ultraschall verbessert die diagnostische Sicherheit.

Während die AFP-Konzentration im Fruchtwasser bei Anenzephalie und offener Spina bifida in den meisten Fällen sehr stark erhöht gefunden wird, können besondere Umstände (kleiner Defekt, zeitweilig gedeckte Läsion u. ä.) zu schwer zu beurteilenden Grenzwerten führen. Hinzu kommt die Erhöhung der AFP-Konzentration durch andere Fehlbildungen (zum Beispiel Omphalozele) und Abortus imminens. Bei durch Haut bedeckter Spina bifida bleibt die Erhöhung der AFP-Konzentration aus. Für die Indikation zur Intervention gewählte Grenzwerte müssen so bestimmt werden, daß eine möglichst geringe Zahl falsch positiver oder falsch negativer Diagnosen gestellt wird. Die Definition dieser Grenzwerte hängt vom Alter der Schwangerschaft einerseits und der Risikogruppe der Frau andererseits ab. Zu unterscheiden sind Frauen mit erhöhtem Risiko wegen nachgewiesener AFP-Erhöhung im Serum, mit erhöhtem Risiko auf Grund der Familienanamnese und solche ohne Hinweise auf erhöhtes Risiko. Während die Treffsicherheit der Methode gut ist und in der 16. bis 18. Woche 80 bis 95 Prozent der offenen Neuralrohrdefekte erkennen läßt, ist keine Grenzwertfestlegung möglich, die es gestattet, falsch positive oder

falsch negative Befunde völlig zu vermeiden. Zusätzliche Untersuchungen (Ultraschall, Nachweis der Acetylcholinesterase im Fruchtwasser und andere biochemische oder zytologische Untersuchungen) können zur Entscheidung beitragen.

Die Früherfassung von Neuralrohrdefekten des Feten kann durch die Bestimmung der AFP-Konzentration im Serum von Schwangeren in der 16. bis 18. Woche als Suchtest verbessert werden. Zur Frage der Zweckmäßigkeit einer allgemeinen Einführung dieser Vorsorgeuntersuchung laufen größere Feldstudien.

4.5 Pränatale Diagnostik biochemischer Krankheiten

Etwa 50 verschiedene metabolische Krankheiten konnten bisher pränatal diagnostiziert werden. Bei weiteren bestehen gute Aussichten für die Entwicklung geeigneter Nachweisverfahren.

Der Erfolg der Diagnostik hängt entscheidend davon ab, daß der biochemische Defekt bekannt ist, der bei einem Feten erkannt oder ausgeschlossen werden soll. Daher muß eine vollständige biochemische Diagnostik bei den betroffenen Familienangehörigen vorausgehen. Da die einzelnen Krankheiten jede für sich nur selten Anlaß zur pränatalen Diagnostik geben, ist es ratsam, solche Tests nur an einigen spezialisierten Laboratorien bereitzuhalten, an denen dann auch ausreichende spezielle Erfahrung besteht. In vielen Fällen ist der Versand von Fruchtwasser oder Zellkulturen möglich, andernfalls soll die Patientin zur Diagnostik überwiesen werden. Die schnelle Entwicklung auf diesem Gebiet erfordert häufig Rückfragen, bevor Eltern Auskunft über die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik erhalten können.

Die biochemische Diagnostik einschließlich notwendiger Zellkulturen kann längere Zeit in Anspruch nehmen. Daher ist für diese Indikation eine möglichst frühe Amniozentese anzustreben.

4.6 Die Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik

Die Ultraschalluntersuchung gestattet die für die pränatale Diagnostik wichtige Erkennung von Zwillingschwangerschaften und die frühe Diagnose der Anenzephalie.

Die Diagnose einer Anenzephalie sollte im Zweifelsfall durch die AFP-Bestimmung und/oder den Acetylcholinesterase-Nachweis im Fruchtwasser bestätigt werden.

Moderne Ultraschallgeräte ermöglichen die Diagnostik zahlreicher weiterer Fehlbildungen. Hierzu zählen: Hydrozephalus, Mikrozephalus, Spina bifida und Skelettfehlbildungen.

Fehlbildungen des Herzens konnten in einzelnen Fällen durch Ultraschall nachgewiesen werden, ebenso Fehlbildungen des Abdomens (Omphalozele, Gastroschisis, Atresien) und periphere Tumoren, ferner Fehlbildungen der Niere und der Harnwege.

Die Entwicklung dieser für Mutter und Fet wenig belastenden Methode geht äußerst schnell voran. Ausreichend statistisch gesicherte Erfahrungsdaten fehlen für die Diagnostik von Fehlbildungen jedoch noch. Daher können noch keine verbindlichen Aussagen über die Treffsicherheit der Methode und über den Zeitpunkt der frühestmöglichen Erkennung gemacht werden.

Die Ergebnisse hängen zudem von der Erfahrung der Untersucher und dem technischen Stand der verfügbaren Geräte ab.

► Bisher wurden keine nachteiligen Auswirkungen des Ultraschalls in den zur Diagnose verwandten Frequenzen und Dosen in vivo gefunden. Solche sind nach allen vorliegenden Untersuchungen auch nicht zu erwarten.

Da aber grundsätzlich Ultraschallwellen Auswirkungen auf menschliches Gewebe haben können, ist ihre Unschädlichkeit nicht mit letzter Sicherheit beweisbar. ▷

Pränatale Diagnostik

4.7 Die Fetoskopie

Die Fetoskopie gestattet die direkte Betrachtung des Feten in situ mittels einer Linsen- oder Glasfaseroptik. Sie ist zur Diagnose oder zum Ausschluß von äußerlich erkennbaren Fehlbildungen geeignet.

In dieser Indikation steht sie neben der Ultraschalldiagnostik. Eine allgemeine Abgrenzung der Einsatzgebiete ist nicht verbindlich möglich, da beide Methoden in der Entwicklung sind und die Treffsicherheit zudem von der Erfahrung der Untersucher abhängt. Grundsätzlich ist bei gleicher Erfolgsaussicht der Ultraschalluntersuchung als nichtinvasiver Methode der Vorzug zu geben. Wo deren Auflösungsvermögen nicht ausreicht, kann die Fetoskopie oft noch zur Diagnose führen. Beide Untersuchungen können sich wesentlich ergänzen.

Die Fetoskopie ermöglicht die Entnahme von fetalem Blut zur biochemischen, immunologischen oder zytogenetischen Diagnostik. In einzelnen Fällen wurde auch die Biopsie von Haut und Muskelgewebe durchgeführt.

Die größere Gefahr der Fetoskopie für die Auslösung von Fehlgeburten, Fruchtwasserleakage und eventuell Frühgeburten engen ihre Anwendung auf strenge Indikationen ein. Sie erfordert besondere Erfahrung und Ausrüstung und sollte vorerst auf einige wenige Zentren beschränkt bleiben.

5. Schlußbetrachtung

Die einzelnen Schritte der pränatalen Diagnostik können nicht isoliert gesehen werden. Die pränatale Diagnostik ist nicht nur eine technische Dienstleistung, sondern eine umfassende ärztliche Aufgabe von großer Tragweite für die einzelne Patientin und deren Familie. Genetische Beratung, Indikationsstellung und die verschiedenen technischen Untersuchungsverfahren sowie die abschließende Beratung der Patientin stellen ein integriertes Ganzes dar.

Die pränatale Diagnostik sollte deshalb an Zentren durchgeführt werden, die diese Integration durch Kooperation zum Beispiel eines Institutes für Humangenetik und seiner Laboratorien mit der Frauenklinik gewährleisten. Andere Lösungen sollen nicht ausgeschlossen werden, müssen aber den gleichen hohen Standard aufweisen. Eine nachgehende Erfassung aller Schwangerschaften, in denen eine pränatale Diagnostik durchgeführt wurde, ist wünschenswert.

Die Frage der Indikation zum Schwangerschaftsabbruch bei bestimmten Befunden im konkreten Fall kann in diesem Zusammenhang nicht behandelt werden. Sie muß im Einzelfall nach kombinierter Wertung aller Informationen beantwortet werden. Wird eine Schwangerschaft aus genetischer Indikation abgebrochen, so sollten eine spezielle pathologische Untersuchung des Feten angestrebt und eine abschließende eingehende humangenetische Beratung nicht versäumt werden.

Literatur

- (1) Amniotic Fluid Acetylcholinesterase, Editorial, *Lancet* II (1980) 407–408 – (2) Fuhrmann, W.: Fetoskopie – heute, *Dtsch. Med. Wschr.* 104 (1979) 1151–1153 – (3) Hamerton, J. L., Simpson, N. E. (ed.): *Prenatal Diagnosis – Past, Present and Future. Report of an International Workshop*, Val David, Quebec, Canada (1979) J. *Prenatal Diagnosis*, Vol. 1, in press – (4) Milunsky, A. (ed.): *Genetic Disorders and the Fetus*, Plenum Press, New York and London (1979) – (5) Murken, J. D.; Stengel-Rutkowski, S.; Schwinger E. (ed.): *Prenatal Diagnosis – Proceedings of the 3rd European Conference on Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders*, F. Enke Verlag, Stuttgart (1979) – (6) Wald, N. J.; Cuckle, H. S.: *Amniotic-fluid Alpha-Fetoprotein Measurement in Antenatal Diagnosis of Anencephaly and Open Spina bifida in Early Pregnancy*, *The Lancet* II (1979) 651–661 – (7) Weitzel, K. H.; Schneider, J. (ed.): *Alpha-Fetoprotein in Clinical Medicine*, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

Anschrift des Verfassers:
Professor Dr. med.
Walter Fuhrmann
Institut für Humangenetik der
Justus-Liebig-Universität Gießen
Schlangenzahl 14
6300 Gießen

FÜR SIE GELESEN

Dinatrium-Cromoglykat (Intal®) ohne Effekt beim Morbus Crohn

In einigen, vorwiegend in Großbritannien durchgeführten, Studien wurde ein günstiger Effekt von Dinatrium-Cromoglykat auf den Verlauf der Colitis ulcerosa beobachtet. Die Autoren untersuchten den Effekt von 1,2 g Dinatrium-Cromoglykat per os im Vergleich zu einer Placebomedikation bei 18 Patienten mit Morbus Crohn. Eine Verbesserung der klinischen Symptome oder des Aktivitätsindex ließ sich bei der Behandlung eines mäßig floriden oder inaktiven Morbus Crohn nicht nachweisen, lediglich das durchschnittliche korpuskuläre Erythrozytenvolumen stieg an, die Serumharnsäurekonzentration hingegen fiel unter der Intal®-Behandlung ab. R

Williams, S. E.; Grundman, M. J.; Baker, R. D.; Turnberg, L. A.: A Controlled Trial of Disodium Cromoglycate in the Treatment of Crohn's Disease, *Digestion* 20 (1980) 395–398, Department of Medicine, Hope Hospital, University of Manchester, School of Medicine, Salford M6 8HD, Lancs., England

Adhäsionsprophylaxe in der operativen Gynäkologie

Postoperative Verwachsungen sind nicht selten. Diese Verwachsungen sind, wenn bei gynäkologischen Operationen die Fertilität erhalten bleiben soll, besonders gefürchtet. Eine wirksame Adhäsionsprophylaxe spielt deshalb bei Sterilitätsoperationen, Adhäsio ly sen bei verwachsungsbedingter Sterilität, Chromolaparoskopien und Adhäsio ly sen bei *Verwachsungsbauch* eine wichtige Rolle. Gestützt auf tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen, erscheint es sinnvoll, zur Adhäsionsprophylaxe neben Kortison ein Fibrinolytikum (Varidase®) einzusetzen. See

Sievers, S., Eckert, M.: Adhäsionsprophylaxe in der operativen Gynäkologie, *Fortschr. Med.* 1–2 (1981) 27–30, Frauenklinik am Klinikum der Stadt Mannheim, 6800 Mannheim 1