Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen

Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences

médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 28 (1972)

**Artikel:** Pränatale Diagnostik angeborener Stoffwechselstörungen

Autor: Wiesmann, U.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-307925

#### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

#### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF:** 19.11.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

#### Aus der Universitätskinderklinik Bern

# Pränatale Diagnostik angeborener Stoffwechselstörungen

#### U. WIESMANN

Über die Bedeutung der pränatalen Diagnostik angeborener Stoffwechselstörungen sind in den letzten Jahren umfangreiche und vollständige Übersichtsarbeiten erschienen [1-3]. Deshalb soll hier weniger auf die Vollständigkeit des Katalogs pränatal erfassbarer Krankheiten Wert gelegt als vielmehr auf die bestehenden Möglichkeiten und die spezielle Problematik der pränatalen Diagnostik eingegangen werden. Die Zahl der angeborenen Stoffwechselstörungen mit bekanntem oder vermutetem Enzymdefekt umfasst zur Zeit etwa 90 verschiedene Krankheiten. Seit Beginn des Jahrhunderts hat sich die Zahl der bekannten Stoffwechselstörungen im Mittel zunächst alle 10 Jahre und seit 1960 etwa alle 5 Jahre verdoppelt. Das Interesse für diese an sich seltenen Krankheiten erklärt sich einerseits durch die Tatsache, dass anhand abnormer Stoffwechselsituationen entscheidende Einblicke in den normalen Ablauf biologischer Funktionen gewonnen werden können; anderseits ist es der Wunsch, eine wirksame Therapie oder Verhütungsmöglichkeit für diese Krankheiten zu finden, die meist im Kindesalter zum Tod oder völligen geistigen Abbau der Patienten führen.

Die Amniozentese als Zugangsweg zum menschlichen Fötus ist eine schon seit längerer Zeit geübte Technik, die besonders während des dritten Trimenons zur Diagnostik der Rhesusinkompatibilität herangezogen wird [4]. Durch die Amnionzellkultur [5] hat sie neue Bedeutung erlangt und vor allem eine Vorverlegung des Zeitpunktes des Eingriffes in das Ende des ersten und den Beginn des zweiten Trimenons erfahren [2]. Die pränatale Diagnostik hat Schritt gehalten mit dem sprunghaften Anstieg der Zahl der Krankheiten, deren angeborener biochemischer Defekt in der Kultur nachgewiesen werden konnte. Leider haben die therapeutischen Möglichkeiten mit der stürmischen Entwicklung der Diagnostik nicht Schritt gehalten.

## Methodik der pränatalen Diagnostik

Die heute bekannten Methoden der pränatalen Diagnostik angeborener Stoffwechselstörungen beruhen auf der Untersuchung fötaler Zellen oder Zellprodukte auf fehlende Enzymaktivitäten oder auf abnorme Anhäufung eines Substrats. Die Punktion der Amnionhöhle ist dabei die Voraussetzung. Biopsien der Plazenta [6], des Amnions [7] oder sogar der fötalen Haut [8] zur Gewinnung fötaler Gewebe wurden versucht. Diese Techniken sind jedoch wegen der grösseren Gefährdung der Schwangerschaft und des heranwachsenden Kindes abzulehnen. Das am häufigsten verwendete Vorgehen ist die sterile Entnahme weniger Milliliter der Amnionflüssigkeit. Untersuchungen können in der Flüssigkeit selbst, in den darin enthaltenen Zellen oder in den nach vorangegangener Kultur gewonnenen Amnionzellen durchgeführt werden.

Theoretisch denkbar wäre es, fötale Stoffwechselbelastungstests durch Injektion von Substraten in den mütterlichen Kreislauf oder in die Amnionflüssigkeit selbst unter Umgehung der Plazentarschranke durchzuführen und anschliessend Metabolite in der Amnionflüssigkeit nachzuweisen. Diese Möglichkeit setzt jedoch wesentlich genauere Kenntnisse der Resorptionsverhältnisse im Föten sowie des transplazentaren Austausches an Substanzen in beiden Richtungen voraus, als uns zur Zeit zur Verfügung stehen. Embryonale Zellen, in geringer Anzahl allerdings, zirkulieren als Lymphozyten im mütterlichen Kreislauf [9]. Unter Verwendung der Kenntnisse der Zellantigene wäre es zumindest denkbar, selektiv fötale Lymphozyten in Kultur zu züchten, die für den Nachweis von erblichen Stoffwechselstörungen verwendbar wären.

Der Zeitpunkt zur Amniozentese wird einerseits bestimmt durch die Grösse des Amnions (technische Seite), durch die Zahl der vitalen Zellen und durch die 4-5 Wochen, welche benötigt werden, um genügend Zellen für quantitative Bestimmungen zu züchten (biologische Aspekte), sowie schliesslich durch den Zeitpunkt eines therapeutischen Aborts. Aus diesen Gründen wird eine Amniozentese mit Vorzug zwischen der 14. und 16. SSW durchgeführt [2].

Zur Zeit wird das Risiko der Amniozentese für die Mutter und das Kind als sehr klein geschätzt [10]. Die heute noch vielerorts geübte Zurückhaltung, auch bei begründeter Indikation, beruht wohl auf den Erfahrungen früherer Arbeiten, insbesondere bei transvaginaler Punktion [11, 12].

# Biochemische Erfassung angeborener Stoffwechselstörungen

Längst nicht alle angeborenen Stoffwechselstörungen sind der Diagnostik durch die Amniozentese zugänglich. So kann beispielsweise die Pankreasfibrose, einer der häufigsten angeborenen Stoffwechseldefekte, postnatal in der Fibroblastenkultur nur mit schweren Einschränkungen [13, 14] und pränatal nicht diagnostiziert werden [15], da der primäre Defekt noch unbekannt ist. Bei X-chromosomalen Leiden, an denen nur Knaben erkranken, kann pränatal das Geschlecht des Föten nachgewiesen werden. Auf Grund des XY-Status kann der therapeutische Abort erwogen werden, im Bewusstsein, dass dadurch die gesunde Hälfte der Knaben mitbetroffen wird [1]. Die Diagnostik angeborener Stoffwechselstörungen durch Bestimmung von Enzymen und Substraten direkt in der Amnionflüssigkeit ist in ausgewählten

#### A. In der Gewebskultur nachweisbar

Störungen allgemeiner oder fibroblastenspezifischer Zell-Leistungen:

Lysosomale Degradation Lysosomale Enzymdefekte (Lipoidosen, Mukopoly-

saccharidosen)

Harnstoffzyklus Argininobernsteinsäure-Synthetase-Mangel

(Zitrullinämie)

Aminosäurenstoffwechsel Valintransaminase (Hypervalinämie)
Glykogenmetabolismus Amylo-1,6-Glukosidase (Glykogenose)
Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase

B. In der Kultur nicht nachweisbare Stoffwechselstörungen

Störungen spezifischer Zell-Leistungen

Hāmoglobinopathien Gerinnungsstörungen

Fällen möglich (Morbus Tay-Sachs [16], Mukopolysaccharidosen [17, 18]). Die Befunde können jedoch irreführend sein [19]. Die Frage nach der Herkunft von Enzymaktivitäten in der Amnionflüssigkeit hat besondere Bedeutung erlangt durch die Tatsache, dass NADLER bei einem Fötus mit Pompescher Glykogenose (a-Maltase-Mangel) dieses Enzym in normaler Aktivität in der Amnionflüssigkeit gefunden hat, während das Enzym in den kultivierten Amnionzellen sowie in den fötalen Organen fehlte [19].

Durch den Nachweis von Enzymdefekten in unkultivierten Zellen der Amnionflüssigkeit könnte die Zeit bis zur Feststellung der Diagnose bedeutend verkürzt werden. In der Tat gelingt es, eine grössere Zahl von Enzymen in diesen Enzymen zu messen [20], ebenso kann mit einiger Sicherheit anhand der Barr-Körper die Geschlechtsdiagnose gestellt werden [2]. In keinem Fall jedoch erhöht sich die Zahl der diagnostizierbaren Defekte gegenüber den kultivierbaren Amnionzellen. Dagegen stellt sich das Problem der Heterogenität der Zellen und dasjenige nach ihrer Herkunft sowie nach der Vitalität der Zellen. Die Enzymaktivitäten pro mg Zellprotein nehmen nach der 20. SSW stark ab, und die Messungen können daher nach diesem Zeitpunkt diagnostisch nicht mehr verwendet werden [10, 21].

### Amnionzellkultur

Tabelle 1 gibt eine Zusammenfassung der Gruppen angeborener Enzymdefekte, die in der Gewebskultur nachweisbar sind, wobei einzelne Krankheiten als Vertreter der Gruppe aufgeführt sind. Generell gilt, dass nur Störungen allgemeiner oder fibroblastenspezifischer Zell-Leistungen in der Kultur nachgewiesen werden können und dass sich, mit Berücksichtigung besonderer Probleme der Amnionzellkultur, alle an Fibroblasten nachgewiesenen Defekte auch an kultivierten Amnionzellen nachweisen lassen. Störungen spezifischer Zell-Leistungen anderer Zellen, beispielsweise von

Leberzellen oder Zellen des retikuloendothelialen Systems, sind in der Fibroblastenkultur nicht nachweisbar. Eine Ausnahme macht, falls der Befund sich bestätigen sollte, der Nachweis von faktor-VIII-ähnlicher Aktivität in der Fibroblastenkultur, der zum Nachweis des genetischen Fehlens der Faktor-VIII-Aktivität geeignet wäre [22].

## Grundsätzliche Probleme bei der pränatalen Erfassung angeborener Stoffwechselstörungen

Soweit bekannt, sind alle angeborenen Enzymdefekte, die Stoffwechselstörungen zur Folge haben, bei der Geburt vorhanden und entweder klinischbiochemisch oder in der Kultur von Fibroblasten nachweisbar. Dies setzt voraus, dass normalerweise das betreffende Enzym bei der Geburt voll vorhanden ist. Von vielen Enzymen ist jedoch beim Tier und beim Menschen bekannt, dass sich die Enzymaktivität erst zu einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung in utero nachweisen lässt [29, 24]. Gelegentlich auch wird erst nach der Geburt innerhalb von Tagen, Monaten oder sogar Jahren die volle Enzymaktivität oder das reife Isoenzymmuster [25, 26] erreicht. Es besteht daher die Möglichkeit, dass Enzymdefekte erst im Verlauf des extrauterinen Lebens entstehen. In dieser Hinsicht ist interessant, dass partielle Enzymdefekte manchmal erst im Verlauf von Jahren, ja Jahrzehnten zu klinisch manifesten Störungen führen. Das vollständige Fehlen der gleichen Enzyme führt dagegen bereits in den ersten Lebensjahren zu klinisch voll manifesten Störungen (Mukopolysaccharidosen [27, 28], metachromatische Leukodystrophie [29]). Es ist nicht bekannt, ob im ersten Fall eine pränatale Diagnose möglich, d. h. der entsprechende Enzymdefekt in der Kultur nachzuweisen gewesen wäre. Auch der umgekehrte Fall ist denkbar. Enzymsysteme des Methionin-Folinsäure-Zyklus sind nur zu bestimmten Zeiten der fötalen oder embryonalen Entwicklung aktiv, während nach der Geburt eine Abnahme der Aktivität beobachtet wird [30]. Angeborene Enzymdefekte könnten so zu schweren Störungen der Entwicklung beispielsweise des Gehirns führen, ohne dass der Enzymdefekt postnatal festgestellt werden könnte.

Die Überlegungen, welche für die Enzymreifung im Fötus gelten, sind im Prinzip auf die Amnionzellkulturen übertragbar. Diese Zellen sind ja fötale Zellen, gleichermassen ein Teil des Fötus in vitro. So ist beispielsweise bei Zellen mit weiblichem Karyotyp die Aktivität der Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase in kultivierten Zellen aus der 10. SSW höher als in solchen der 16. SSW. Die Aktivität verhält sich umgekehrt proportional zur Zahl der Barr-Körper aufweisenden Zellen [2]. Anderseits ist die Aktivität des lysosomalen Enzyms Arylsulfatase A in den Amnionzellen geringer als in den Fibroblasten von neugeborener Haut und diese Werte tiefer als die Werte in Fibroblasten, die aus adulter Haut gezüchtet worden sind [31].

Systematische Untersuchungen über vergleichende Enzymreifungen in utero und in der Amnionzellkultur fehlen jedoch bisher. Eine zusätzliche Problematik entsteht aus der Technik der Gewebskultur selbst; Zellen, welche in Kulturbedingungen wachsen, machen eine Phase der Adaptation durch, bevor sie sich zu vermehren beginnen [32]. Diese Adaptation kann durchaus eine Änderung der Enzymaktivitäten, beispielsweise von lysosomalen Enzymen bedeuten. Kulturmedien können durch Änderung der Kulturbedingungen lysosomale Enzymaktivitäten in den kultivierten Zellen modifizieren [33]. Konfluente Kulturen in stationärer Phase haben andere Syntheseleistungen und Enzymaktivitäten als rasch proliferierende Zellen des gleichen Zelltyps [32]. Vergleichbare und reproduzierbare Resultate von Bestimmungen von Enzymen in kultivierten Zellen können dadurch nur durch Standardisierung der Kulturtechniken erwartet werden.

## Künftige Aufgaben der pränatalen Diagnostik

Die Zahl der angeborenen Stoffwechselkrankheiten, die pränatal erfasst werden können, wird weiter zunehmen. Diese Tatsache hat nur dann Bedeutung, wenn wir die Möglichkeiten zur Prävention und/oder Therapie angeborener Stoffwechselstörungen haben werden.

Ein Versuch zur Prävention einer angeborenen Stoffwechselstörung ist nur bei häufigen Krankheiten und in einer geschlossenen Population sinnvoll, beispielsweise für die Tay-Sachssche Erkrankung bei den Askenasi-Juden. Eine ähnliche Situation einer häufigen Stoffwechselstörung wäre bei der Pankreasfibrose in der Schweiz gegeben. Jedoch sind bisher die Bedingungen nicht gegeben (unbekannter Defekt, kein Heterozygotentest).

Der therapeutische Abort als «ultima ratio» bei schweren angeborenen Stoffwechselstörungen spiegelt unsere Ohnmacht auf diesem Gebiet der Therapie wider. Die Gewebskultur scheint hier eine Grundlage zu schaffen, von der künftige Versuche zur Beeinflussung angeborener Stoffwechselstörungen ausgehen können. So gelingt es beispielsweise in kultivierten Zellen, lysosomale Enzyme zu substituieren, die über längere Zeit den Enzymdefekt funktionell zu korrigieren vermögen [34]. Änderung des Genoms in kultivierten Fibroblasten durch Infektion mit induzierten Phagen ist vor kurzem von Merril u. Mitarb. gezeigt worden [35].

Leider ist es von den Experimenten in der Zellkultur bis zum Versuch am Patienten ein langer Weg, doch sind die bisherigen Resultate wenigstens ein erster Schritt dazu.

### Zusammenfassung

Enzymdefekte sind heute von etwa 90 verschiedenen angeborenen Stoffwechseldefekten bekannt. Bei einem grossen Teil dieser Krankheiten kann der biochemische Defekt auch in gezüchteten Fibroblasten nachgewiesen werden. Durch die Verwendung von Amnionflüssigkeit kann die Diagnose eventuell schon in die pränatale Zeit vorverlegt werden. Der für die Amniozentese optimale Zeitpunkt liegt zwischen der 12. und der 14. SSW. Untersuchungen können in der Flüssigkeit selbst, in den darin enthaltenen Zellen oder in den nach vorangegangener Kultur gewonnenen Amnionzellen durch-

geführt werden. Bei einigen X-chromosomalen Leiden, die sonst der pränatalen Diagnose nicht zugänglich sind, kann wenigstens das Geschlecht des Föten nachgewiesen werden. Generell gilt, dass in der Amnionzellkultur nur Störungen allgemeiner oder fibroblastenspezifischer Natur erfasst werden können. Die Sicherheit der Erfassung von Enzymdefekten in der Amnionzellkultur wird auf über 90% geschätzt. Probleme ergeben sich einerseits durch die Kulturbedingungen der Amnionzellen und anderseits aus der Tatsache, dass die gezüchteten Zellen embryonalen Ursprungs sind und sich gegenüber postnatal gezüchteten Fibroblasten in ihren Enzymaktivitäten unterscheiden können. Die zukünftigen Aufgaben der pränatalen Diagnostik werden einerseits in der Prävention angeborener Stoffwechselstörungen und anderseits in der Entwicklung einer pränatalen Therapie gesehen.

#### Résumé

C'est dans 90 troubles congénitaux du métabolisme que l'on connaît aujourd'hui les enzymes défectueux. Dans un grand nombre de ces maladies il est possible de mettre en évidence le défaut biochimique dans les cultures de fibroblastes. En prélevant du liquide amniotique il peut être éventuellement possible d'en poser le diagnostic dans la période prénatale. Le moment le plus favorable pour l'amniocentèse se situe entre la 12ème et la 14ème semaine de la grossesse. Les recherches peuvent se faire dans le liquide même, sur les cellules contenues dans le liquide amniotique, ou bien sur des cultures faites à partir de cellules amniotiques. Dans certains cas d'affection due au chromosome X, et qui ne peuvent être décelés dans la période prénatale, il est au moins possible de déterminer le sexe du foetus. L'on admet en général que dans les cultures de cellules amniotiques il est possible de mettre en évidence des troubles d'ordre général ou alors spécifiques aux fibroblastes. L'on admet aussi que l'on peut avec une quasi certitude de 90% environ mettre en évidence par la culture de cellules amniotiques les défects enzymatiques. Il y a toutefois certains problèmes qui sont dûs d'une part à la difficulté de faire des cultures de cellules amniotiques, et d'autre part au fait que les cellules cultivées sont d'origine embryonnaire et pourraient avoir les différences dans leur activité enzymatique comparées à des fibroblastes cultivés de la période postnatale. Le diagnostic prénatal aura pour tâche d'une part de réaliser une prévention lors de troubles métaboliques congénitaux, d'autre part de permettre à développer une thérapie prénatale.

### Riassunto

Oggi si conoscono i difetti enzimatici di circa 90 malattie ereditarie del metabolismo. In un gran numero di queste malattie, il difetto biochimico può essere dimostrato anche su culture di fibroblasti. Servendosi del liquido amniotico la diagnosi può eventualmente già essere anticipata nel periodo prenatale. Il momento più propizio per l'amniocentesi si situa fra la dodicesima e la quattordicesima settimana di gravidanza. Si possono esaminare

sia il liquido stesso che le cellule che contiene o anche le cellule amniotiche ottenute su cultura. Per certe malattie X-cromosomali, altrimenti impossibili da diagnosticare nel periodo prenatale, è possibile almeno di determinare il sesso del feto. In linea di massima sulle culture di cellule amniotiche è possibile accertare soltanto dei disturbi di natura generale o specifici dei fibroblasti. La sicurezza diagnostica dei difetti enzimatici sulle culture di cellule amniotiche viene evaluata al 90%. I problemi sono dati da una parte dalle condizioni di cultura delle cellule amniotiche e d'altra parte dal fatto che le cellule coltivate sono di provenienza embrionale e che perciò possono differenziarsi nella loro attività enzimatica rispetto ai fibroblasti coltivati nel periodo postnatale. I compiti futuri della diagnostica prenatale sono: da una parte la prevenzione delle malattie ereditarie del metabolismo, d'altra parte lo sviluppo di una terapia prenatale.

## Summary

Enzyme defects are known today from about 90 different congenital defects of metabolism. In a great many of these diseases the biochemical defect can also be proved in the cultured fibroblasts. With the use of amnion fluid, the diagnosis can possibly be undertaken in the prenatal period. The optimal time for the amniocentesis lies between the 12th and 14th week of pregnancy. Investigations can be made in the fluid itself, in the cells contained herein, or in the culture of the amnion cells. In some X-chromosomal disorders, which are otherwise not to be diagnosed prenatally, the sex at least of the foetus can be proved. In general, the amnion cell cultures can only show disorders of a general or fibroblast-specific nature. Certainty for the determination of enzyme defects in amnion cell cultures is evaluated as over 90%. Problems arise on the one hand through the culture conditions of the amnion cells, and on the other hand from the fact that the cultured cells are of embryonal origin and may differ from postnatally cultured fibroblasts in their enzyme activity. The future tasks of prenatal diagnosis are on one side to prevent congenital metabolic disturbances, and on the other side to develop a prenatal therapy.

- MILUNSKI A., LITTLEFIELD J. W., KANFER J. N. u. Mitarb.: Prenatal genetic diagnosis. New Engl. J. Med. 283, 1370–1381, 1441–1447, 1498–1505 (1970).
- 2. Nadler H. L.: Prenatal detection of genetic defects. J. Pediat. 74, 132-142 (1969).
- 3. FRIEDMANN TH.: Prenatal diagnosis of genetic diseases. Sci. Amer. 225, 34-51 (1971).
- 4. Queenan J. F. und Adams D. W.: Amniocentesis for prenatal diagnosis or erythroblastosis fetalis, Obstet. a. Gynec. 25, 302-307 (1965).
- 5. Steele M. W. und Breg R. W.: Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. Lancet 1966/I, 383-385.
- Alvarez H.: Diagnosis of hydatiforme mole by transabdominal placental biopsy. Amer. J. Obstet. Gynec. 95, 535-541 (1966).
- 7. Hahnemann N. und Mohr J.: Genetic diagnosis in the embryo by means of biopsy from extraembryonic membranes. Bull. europ. Soc. hum. Genet. 23, 47 (1969).
- 8. Sato H. und Kadotani T.: Fetal skin biopsy. J. Amer. med. Ass. 212, 323 (1970).
- 9. DE WECK A.: Persönliche Mitteilung.

- NADLER H. L. und GERBIE A. B.: Role of amniocentesis in the intrauterine detection of genetic disorders. New Engl. J. Med. 282, 596-599 (1970).
- 11. Fuchs F.: Genetic information from amniotic fluid constituents. Clin. Obstet. Gynec. 9, 565-573 (1966).
- 12. Jacobson C. B. und Barter R. H.: Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. Amer. J. Obstet. Gynec. 99, 796-807 (1967).
- 13. Danes B. S. und Bearn A. G.: Genetic cell marker in cystic fibrosis of the pancreas. Lancet 1968/I, 1061-1063.
- 14. Wiesmann U.: Possibilities and limitations in study of the pathogenesis of cystic fibrosis in cultivated skin fibroblasts. Proc. XIIIth int. Congr. Pediat. V-112, 559-564 (1971).
- 15. Nadler H. L., Swae M. A., Wodnicki J. M. u. Mitarb.: Cultivated amniotic fluid cells and fibroblasts derived from families with cystic fibrosis. Lancet 1969/II, 84-85.
- FRIEDLAND J., PERLE G., SAIFER A. u. Mitarb.: Screening for Tay-Sachs disease in utero using amniotic fluid. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 136, 1297-1298 (1971).
- 17. Matalon R., Dorfman A., Nadler H. L. u. Mitarb.: A chemical method for the antenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses. Lancet 1970/I, 83-84.
- 18. Danes B. S., Queenan J. T., Gadow E. C. u. Mitarb.: Antenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses. Lancet 1970/I, 946-947.
- NADLER H. L., BIGLEY R. H. und Hug G.: Prenatal detection of Pompe's disease. Lancet 1970/II, 369-370.
- NADLER H. L. und GERBIE A. B.: Enzymes in noncultured amniotic fluid cells. Amer. Obstet. Gynec. 103, 710-712 (1969).
- 21. Dancis J.: The antepartum diagnosis of genetic diseases. J. Pediat. 72, 301-302 (1968).
- 22. Zacharski L. R., Bowie E. J. W. und Titus J. L.: Cell culture synthesis of a factor VIII like activity. Mayo Clin. Proc. 44, 784-792 (1969).
- WIESMANN U., MOSTER H. und MUMENTHALER M.: Ontogenese der Laktatdehydrogenase und der Kreatinkinase in fötalem menschlichem Muskelgewebe. Pädiat. u. Pädol. 4, 114–122 (1968).
- 24. EPPENBERGER H. M., EPPENBERGER M., RICHTERICH R. und AEBI H.: The ontogeny of creatine kinase isozymes. Develop. Biol. 10, 1-15 (1964).
- 25. Markert C. L. und Ursprung H.: The ontogeny of isozyme patterns of lactic dehydrogenase in the mouse. Develop. Biol. 5, 363-372 (1962).
- 26. Wiesmann U.: Unveröffentlichte Resultate.
- 27. Scheie H. G., Hambrick G. W. und Barness L. A.: A newly recognised form frust of Hurler disease (gargoylism). Amer. J. Ophthal. 53, 753 (1962).
- 28. WIESMANN U. und NEUFELD E. F.: Scheie and Hurler syndromes: Apparent identity of the biochemical defect. Science 169, 72-74 (1970).
- 29. STUMPF D. und AUSTIN J.: Metachromatic leukodystrophy (MLD). Arch. Neurol. 24, 117-124 (1971).
- 30. GAUL G.: Persönliche Mitteilung.
- KABACK M. M. und HOWELL R. R.: Infantile metachromatic leukodystrophy. Heterozygote detection in skin fibroblasts and possible applications to intrauterine diagnosis. New Engl. J. Med. 282, 1336-1340 (1970).
- 32. DE MARS R.: Some studies of enzymes in cultivated human cells. Nat. Cancer Inst. Monogr. 13, 181-193 (1964).
- 33. Wiesmann U. und Herschkowitz N.: Unveröffentlichte Resultate.
- 34. Wiesmann U., Rossi E. und Herschkowitz N.: Correction of the defective sulfatide degradation in cultured fibroblasts from patients with Metachromatic leukodystrophy. Acta paediat. scand. 61, 296–302 (1972).
- 35. MERRIL C. R., GEIER M. R. und PETRICCIANI J. C.: Bacterial virus gene expression in human cells. Nature (Lond.) 233, 398-400 (1971).

Adresse des Autors: Dr. U. Wiesmann, Wissenschaftlicher Oberarzt, Universitätskinderklinik, Freiburgstrasse 23, CH-3000 Bern.