

Empfehlung

der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG),
der Österreichischen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (ÖGUM),
der Österreichischen Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin (ÖGfPPM) und
der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)

zum

Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis

Schmid M., Klaritsch P., Arzt W., Duba C., Häusler M., Hafner E., Lang U., Pertl B., Speicher M, Steiner H.

Correspondence:

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Maximilian Schmid

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Wien

maximilian.schmid@meduniwien.ac.at

Disclosure:

Dr. Schmid ist Associate Director of Medical Affairs bei Ariosa Diagnostics, Hersteller des Harmony Prenatal Test.

Redaktion

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Philipp Klaritsch

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

philipp.klaritsch@medunigraz.at

Empfehlungen - Überblick:

- 1. cfDNA-Tests sollten nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden.*
- 2. cfDNA Tests sind Screening Verfahren. Ein auffälliges cfDNA-Testergebnis ist immer durch eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) zu bestätigen, bevor aus dem Befund eine klinische Konsequenz gezogen wird.*
- 3. cfDNA-Tests können als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem bzw. intermediärem Combined Test ($>1:1000$) eingesetzt werden. Beim Einsatz als sekundäre Screening Methode ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined Test $>1:10$, einer fetalen Nackentransparenz $>3,5\text{mm}$ oder fetalen Fehlbildungen eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin Methode der Wahl ist.*
- 4. cfDNA-Tests können auch als primäres Screening Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden.*
- 5. Generell ist zu beachten, dass die die Performance des cfDNA-Screenings für Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) unter jener für die Trisomie 21 liegt.*
- 6. Der Einsatz von cfDNA-Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.*

Präambel:

Der Nicht-invasive Pränatal Test (NIPT), genauer auch zellfreie-DNA (cfDNA) -Test genannt, ermöglicht eine zuverlässige Beurteilung des Risikos für häufige Chromosomenstörungen des Feten. Der Test beruht auf der seit längerem bekannten Tatsache, dass im mütterlichen Blut genetisches Material (zellfreie DNA, cfDNA) der Mutter, als auch des Feten vorhanden ist. Dieses wird mittels hochentwickelter Labormethoden (Next Generation Sequencing, Microarray Analyse) untersucht. Über Messung der Konzentration und Verteilung der cfDNA wird eine Einschätzung abgeleitet, ob das ungeborene Kind von einer Chromosomenstörung betroffen sein könnte oder nicht. Da es sich bei der cf-DNA Testung um eine genetische Analyse gem. § 68 GTG (Gentechnikgesetz) handelt, ist die Patientin durch den Facharzt / die Fachärztin über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des ihr angebotenen Verfahrens aufzuklären. Es wird empfohlen eine schriftliche Patienteninformation zur Verfügung zu stellen. Eine schriftliche Einwilligungserklärung ist jedenfalls notwendig.

Diese neue Untersuchungsmethode kann ab der Schwangerschaftswoche (SSW) 10+0 durchgeführt werden. Sie hat durch ihre hervorragende Sensitivität und Spezifität, insbesondere als Screening Test für die Trisomie 21 (Down Syndrom) eine höhere Aussagekraft als der Combined Test. Zu beachten ist dabei, dass es sich um einen medizinischen Test, nicht aber um ein medizinisches Diagnoseverfahren handelt. Es kann also auch beim cfDNA-Test selten zu falsch unauffälligen und falsch-auffälligen Befunden kommen. Darüber hinaus wird meist nur auf das Vorliegen einer Trisomie 21 (Down Syndrom), Trisomie 18 (Edwards Syndrom) und Trisomie 13 (Patau Syndrom) untersucht. Eine zytogenetische Diagnostik aller 46 Chromosomen des Feten ist also weiterhin nur nach einem invasiven Eingriff (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie) möglich. Derzeit beschränkt sich der Einsatz von cfDNA-Tests, primär aus ökonomischen Überlegungen, auf die Anwendung als sekundäres Screening nach auffälligem Combined Test. Rezente Daten zeigen jedoch, dass cfDNA-Tests dem Combined Test auch im primären Screening auf Trisomie 21 überlegen sind. Der Einsatz von cfDNA-Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Empfehlungen:

1. CfDNA-Tests sollten nur nach bzw. in Verbindung mit einem qualifizierten Ultraschall und nach entsprechender Aufklärung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests angeboten werden.

Grundsätzlich sollte jede schwangere Frau über die Möglichkeit des Screenings nach fetalen strukturellen und genetischen Erkrankungen informiert werden. Entscheidet sie sich für die Durchführung eines Screenings auf Trisomie 13, 18 und 21, so sollte sie bei dieser Gelegenheit über die verschiedenen Methoden (Combined Test, cfDNA Test und die invasive pränatale genetische Diagnostik) sowie deren Erkennungsraten und Risiken aufgeklärt werden. Pränatale Screening Untersuchungen dienen dem frühzeitigen Erkennen von anatomischen und genetischen Erkrankungen beim Feten. Bereits ab der 11. SSW kann eine Vielzahl an kindlichen Strukturen dargestellt und Fehlbildungen festgestellt werden (z. B. Kopf und Gehirn, Hände und Füße, Wirbelsäule, Herz, Zwerchfell, Bauchwand). Eine rezente Metaanalyse zeigt, dass mittels Ultraschall im ersten Trimenon bis zu 51% der fetalen Fehlbildungen frühzeitig erkannt werden können (1). Daher sollte unabhängig von der Methode des Screenings auf genetische Erkrankungen immer auch Größe und Anatomie des Feten mittels qualifiziertem Ultraschall untersucht werden (2).

2. CfDNA-Tests sind Screening Verfahren. Ein auffälliges cfDNA-Testergebnis ist immer durch eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) zu bestätigen bevor aus dem Befund eine klinische Konsequenz gezogen wird.

Primär ist die Patientin darüber aufzuklären, dass es dazu kommen kann, dass ein cfDNA-Test nicht immer erfolgreich durchgeführt werden kann (Testversagen). Häufigste Ursache hier ist ein zu geringer Anteil von fetaler cfDNA an der gesamten cfDNA (fetale DNA-Fraktion) (3). Die Angabe der fetalen DNA-Fraktion auf dem Befund ist daher wesentliche Voraussetzung für einen verlässlichen cfDNA-Test. Dies ist bei der Auswahl eines geeigneten Tests zu beachten, da es weiterhin Hersteller gibt, die diesen Wert nicht messen oder angeben. Nicht nur in der frühen

Schwangerschaft, sondern auch bei adipösen Patienten ist die fetale Fraktion besonders zu beachten. Bei übergewichtigen Patientinnen liegt die fetale Fraktion selbst bei einem Gestationsalter >10+0 häufiger unter <4% (4). Sollte beim Einsatz von cfDNA Tests als primäres Screening ein Testversagen auftreten, bietet sich in SSW 11+0 bis 13+6 (45mm bis 84mm SSL) ein Combined Test als alternatives Screening Verfahren an. Beim Testversagen im Rahmen eines sekundären Screenings muss eine Wiederholung des Tests („Redraw“) oder eine invasive pränatale genetische Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) erwogen werden.

Trotz erheblicher Verbesserungen gegenüber den bisherigen Screening Verfahren beträgt die Sensitivität und Spezifität der zellfreien DNA-Tests nicht 100%. Somit kann es neben falsch-negativen Befunden auch falsch-positive Befunde geben. Ein positives Ergebnis muss daher immer mit einer zweiten, diagnostischen, invasiven Methode (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) bestätigt werden. Auf die Plazenta beschränkte Mosaik sind vermutlich die häufigste Ursache für falsch positive cfDNA-Testergebnisse überhaupt (5). Wie man von Chorionzottenbiopsien weiß, können diese bei bis zu 1% der Schwangerschaften vorkommen. Dabei sollte man insgesamt eher von diskordanten als falsch-positiven Befunden sprechen, da der zellfreie DNA-Test in diesen Fällen ja tatsächlich einen Zugewinn von zellfreier DNA eines Chromosoms nachweist, dieser jedoch nicht auf den Fetus zurückzuführen ist. Ein „vanishing twin“ kann ebenso Ursache für ein diskordantes Ergebnis sein (6). Daher ist bei bekanntem Abgang eines Zwillings der Einsatz von cfDNA-Tests grundsätzlich zu hinterfragen bzw. wird derzeit nicht empfohlen. Es gibt auch sehr seltene, bisher nur in einzelnen Publikationen beschriebene Ursachen für diskordante Befunde (Mosaikbefund oder Malignom der Mutter).

3. CfDNA-Tests können als sekundäres Screening für Trisomie 21 (Down Syndrom) zur Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem Combined Test eingesetzt werden.

Der Einsatz von cfDNA-Tests wurde lange Zeit von anerkannten Fachgesellschaften nur im Risikokollektiv empfohlen (7-10). Darunter versteht man in erster Linie den

Einsatz als sekundäre Screening Methode nach vorangegangenem, auffälligem Combined Test. Keine Klarheit besteht aber derzeit darüber, welcher Wert für das adjustierte Risiko nach Combined Test eine Indikation für zellfreien DNA-Tests darstellt. Hier wurde primär ein „cut off“ bei einem Risiko von $>1:1000$ diskutiert. Zuletzt wurde, im Sinne einer großzügigeren Indikationsstellung auch ein adjustiertes Risiko von $>1:2500$ erwogen (11, 12). Diese Werte beruhen jedoch nur auf theoretischen Überlegungen. Publierte klinische Studien oder eindeutige internationale Empfehlungen dazu gibt es derzeit nicht, weswegen im vorliegenden Konsensus der cut-off von $>1:1000$ empfohlen wird. Bei einem adjustierten Risiko nach Combined Test von $>1:1.000$, sollte auf die Möglichkeit der Durchführung eines zusätzlichen cfDNA-Tests hingewiesen werden und dies auch entsprechend dokumentiert werden. Mit diesem Modell kann theoretisch eine Detektionsrate für Trisomie 21 von $>97\%$ sichergestellt werden (12,13).

Beim Einsatz als sekundäre Screening Methode ist zu beachten, dass bei einem adjustierten Risiko für Trisomie 21 nach Combined Test $>1:10$, einer fetalen Nackentransparenz $>3,5\text{mm}$ oder fetalen Fehlbildung(en) eine invasive Abklärung (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) weiterhin Methode der Wahl ist.

Bei dem Einsatz von zellfreien DNA-Tests als sekundäres Screening geht es primär um die Reduktion von invasiven Eingriffen nach auffälligem Combined Test. Dies beruht auf der Tatsache, dass der Combined Test mit 5% im Vergleich zu cfDNA-Tests mit $<0,1\%$ eine deutlich höhere falsch-positiv Rate hat. Somit ist bei auffälligem Combined Test neben der Möglichkeit einer invasiven pränatalen genetischen Diagnostik (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese) auch über die Möglichkeit eines cfDNA Tests aufzuklären. Bei einem adjustierten Risiko nach Combined Test von $>1:10$, einer Nackentransparenz $>3.5\text{mm}$ oder bei fetalen Fehlbildungen ist eine invasive pränatale genetische Diagnostik Methode der Wahl (14, 15). In diesen Fällen ist auch über die Möglichkeit einer pränatalen genetischen Analyse mittels CGH-Microarray zu sprechen. Auf diese Weise können neben den häufigen Aneuploidien auch andere Chromosomenaberrationen zeitnahe ausgeschlossen werden.

4. cfDNA-Tests können auch als primäres Screening Verfahren für eine fetale Trisomie 21 bei schwangeren Frauen jeden Alters und jeder Risikogruppe eingesetzt werden.

Rezente Studien zeigen, dass zellfreie DNA-Tests auch in Kollektiven mit primär niedrigem bzw. durchschnittlichem Risiko eine dem Combined Test weit überlegene Sensitivität und Spezifität haben und der Einsatz von cfDNA-Tests als primäre Screening Methode sinnvoll ist (16, 17). Auf diese Weise können theoretisch Erkennungsraten von >99% für Trisomie 21 bei gleichzeitig niedriger falsch-positiv Raste von <0,1% erreicht werden (18). So könnte beispielsweise ein detaillierter Ultraschall inkl. Nackentransparenzmessung mit ca. SSW 12+0 mit einer cf-DNA Blutabnahme kombiniert werden. Ein alternatives, von der Fetal Medicine Foundation vorgeschlagenes Vorgehen ist, die Blutabnahme bereits in SSW 10+0 durchzuführen. Die SSL sollte dabei mindestens 32mm betragen. Bei Vorliegen des Ergebnisses des zellfreien DNA-Tests ca. 2 Wochen später erfolgt dann die Befundbesprechung und ein Ersttrimester Screening mittels Ultraschall und Messung der fetalen Nackentransparenz. Bei einer Nackentransparenz >3.5mm oder bei fetalen Fehlbildungen wird unabhängig vom cfDNA-Testergebnis eine invasive pränatale genetische Diagnostik inklusive Microarray Analyse empfohlen (14, 15).

5. Zu beachten ist außerdem, dass Sensitivität und Spezifität von cfDNA-Tests für die Trisomie 21 zwar exzellent, jedoch für andere Aneuploidien schlechter sind. Fasst man, unabhängig von der Methode, die wesentlichen bisher publizierten Studie für Einlingsschwangerschaften zusammen ergeben sich folgende Leistungsdaten (18):

- Trisomie 21 – Detektionsrate 99,2%; Falsch-positiv Rate 0,09%
- Trisomie 18 – Detektionsrate 96,3%; Falsch-positiv Rate 0,13%
- Trisomie 13 – Detektionsrate 91,0%; Falsch-positiv Rate 0,13%

Insbesondere die deutliche Einschränkung der Performance bei Trisomie 13 ist hier hervorzuheben. Grund dafür scheint neben technischen Umständen („GC Bias“ bei MPSS) auch das bei Trisomie 13 und Trisomie 18 häufige Vorliegen von Mosaiken in der Plazenta zu sein (19). Bei cfDNA-Testergebnissen mit hohem Risiko für diese

beiden Aneuploidien ist eine Amniozentese daher Mittel der Wahl zur weiteren Abklärung.

6. Der Einsatz von cfDNA Tests zum Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen und auf Mikrodeletionssyndrome kann auf Basis der vorliegenden Daten derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Auch wenn kommerzielle Anbieter von zellfreien DNA-Tests versuchen auf immer mehr Erkrankungen zu testen, wird man in der nahen Zukunft nicht auf alle möglichen genetischen Erkrankungen untersuchen können. Zu beachten ist dabei auch, dass neue Indikationen/Krankheitsbilder die kumulierte falsch-positiv Rate der Tests signifikant ansteigen lassen. Dadurch wird ein wesentlicher Vorteil gegenüber dem Combined Test nichtig gemacht. Dies gilt insbesondere für Mikrodeletionssyndrome. Derzeit gibt es außerdem kaum bis keine verlässliche klinische Evidenz zu dieser Indikation. Wenn überhaupt vorhanden, leiten sich die Performance Daten aus einer extrem kleinen Anzahl von Proben, viele davon ausschließlich *in vitro* untersucht, ab (20). Das Screening auf Mikrodeletionssyndrome mittels cfDNA-Tests ist auch deshalb problematisch, weil die geringe Inzidenz dieser Syndrome dazu führt, dass vor allem falsch positive cfDNA-Testergebnisse generiert werden und bei niedriger Sensitivität auch kein wirklicher Ausschluss eines bestimmten Mikrodeletionsyndroms mittels cfDNA-Test möglich ist. Darüber hinaus, wird insgesamt nur auf eine beschränkte Anzahl an Mikrodeletionssyndrome untersucht. Somit besteht selbst nach einem unauffälligen Test keine wesentliche Änderung des *a priori* Risikos für Mikrodeletionssyndrome an sich. Abschließend ist anzumerken, dass obwohl es bereits vielversprechende Versuche gibt auch monogenetische Erkrankungen mittels cfDNA-Tests zu erkennen, diese Anwendung derzeit als experimentell anzusehen ist und nur im Rahmen von klinischen Studien zu befürworten ist (21).

Umstritten ist die Anwendung von zellfreien DNA-Tests zum Screening auf Störungen der Geschlechtschromosomen. Eine rezente Metaanalyse zeigt, dass die Detektionsrate für Monosomie X (Turner Syndrom) und andere Störungen der Geschlechtschromosomen (z.B. XXX, Klinefelter Syndrom) um die 90,3 bis 93,0%

bei Falsch-positiv-Raten von 0,14% bis 0,23% liegt (18). Die Performance liegt also deutlich unter jener für Trisomie 21. Dazu ist auch anzumerken, dass keine der evaluierten Studien letztlich verlässliche Angaben zur Detektionsrate machen kann, da es meist keine zytogenetische Evaluierung phänotypisch unauffälliger Kinder gab. Darüber hinaus gestaltet sich die Beratung bei Vorliegen eines auffälligen Tests schwierig: der klinische Phänotyp bei Störungen der Geschlechtschromosomen ist sehr variabel und viele Betroffene leiden, wenn überhaupt, nur unter leichten Störungen der physischen oder psychischen Entwicklung. Viele Experten lehnen daher ein Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen grundsätzlich ab. Unumstritten ist, dass eine umfassende Beratung vor einem Screening auf Aneuploidien der Geschlechtschromosomen stattfinden muss.

Literatur:

1. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec;122(6):1160-7.
2. Salomon LJ, Alfirevic Z, Audibert F, Kagan KO, Paladini D, Yeo G, Raine-Fenning N; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014 Dec;218(6):242-3.
3. Willems PJ, Dierickx H, Vandenakker E, Bekedam D, Segers N, Deboulle K, Vereecken A. The first 3,000 Non-Invasive Prenatal Tests (NIPT) with the Harmony test in Belgium and the Netherlands. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6(1):7-12.
4. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013 Jul;33(7):662-6.
5. Mao J, Wang T, Wang BJ, Liu YH, Li H, Zhang J, Cram D, Chen Y. Confined placental origin of the circulating cell free fetal DNA revealed by a discordant non-invasive prenatal test result in a trisomy 18 pregnancy. *Clin Chim Acta.* 2014 Jun 10;433:190-3.
6. Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, Kirkızlar E, Stosic M, Hall MP, Sigurjonsson S, Demko Z, Rabinowitz M, Gross SJ. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jan;212(1):79.
7. Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monaghan KG, Bajaj K, Skotko BG, Thompson BH, Watson MS. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal

aneuploidy. Genet Med. 2013 May;15(5):395-8.

8. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol. 2012 Dec;120(6):1532-4

9. Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2013 Jun;22(3):291-5.

10. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn. 2013 Jul;33(7):622-9.

11. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan;45(1):42-7.

12. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Gil MM, Wright D. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. Fetal Diagn Ther. 2014;35(3):185-92.

13. Kagan KO, Hoopmann M, Hammer R, Stressig R, Kozlowski P. Screening auf Chromosomenstörungen mittels Ersttrimester-Screening und non-invasive prenatal Testing. Ultraschall Med. 2015 Feb;36(1):40-6.

14. Gil MM, Quezada MS, Bregant B, Ferraro M, Nicolaides KH: Implementation of maternal blood cell-free DNA testing in early screening for aneuploidies. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:34–40.

15. Lund IC, Christensen R, Petersen OB, Vogel I, Vestergaard EM. Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan;45(1):95-100.

16. Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF, Craig JA, Chudova DI, Devers PL, Jones KW, Oliver K, Rava RP, Sehnert AJ; CARE Study Group. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):799-808.

17. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, Laurent LC, Ranzini AC, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz JL, Hollemon D, Cuckle H, Musci TJ, Wapner RJ. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. N Engl J Med. 2015 Apr 1.

18. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of

cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Feb 1.

19. Kalousek DK, Barrett IJ, McGillivray BC. Placental mosaicism and intrauterine survival of trisomies 13 and 18. *Am J Hum Genet.* 1989 Mar;44(3):338-43.

20. Wapner RJ, Babiarz JE, Levy B, Stosic M, Zimmermann B, Sigurjonsson S, Wayham N, Ryan A, Banjevic M, Lacroute P, Hu J, Hall MP, Demko Z, Siddiqui A, Rabinowitz M, Gross SJ, Hill M, Benn P. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing:detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Dec 2. pii:S0002-9378(14)02374-6.

21. Chitty LS, Khalil A, Barrett AN, Pajkrt E, Griffin DR, Cole TJ. Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA. *Prenat Diagn.* 2013 May;33(5):416-23.

Verfasst im April 2015