

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Pertl B, Bauer M, Eder M

Molekulare Genetik in der Pränatalmedizin

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005; 23 (2)
(Ausgabe für Schweiz), 10-10*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005; 23 (2)
(Ausgabe für Österreich), 10-12*

Homepage:

www.kup.at/speculum

**Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig





Molekulare Genetik in der Pränatalmedizin

B. Pertl, M. Bauer, M. Eder

Seit nunmehr einigen Jahrzehnten wird an der Entwicklung nicht-invasiver Techniken zur pränatalen Diagnose von Chromosomenanomalien geforscht. Große Hoffnung wurde dabei in die Entdeckung, Anreicherung und Analyse fetaler Zellen aus dem mütterlichen Blut gelegt. Eine vorläufige Datenauswertung einer großen Multicenterstudie (NIFTY I) ergab jedoch Detektionsraten für Aneuploidien von 36 % bis 87 % (Durchschnitt 74 %) [1], bei einer falsch positiven Rate von 0,6 bis 4,1 %. Fetale Zellen aus dem mütterlichen Blut stellen theoretisch ein optimales Material für eine nichtinvasive Pränataldiagnostik dar. Die Sensitivitäten der heute angewandten Technologien sind jedoch noch zu niedrig, um den Anforderungen einer klinischen Routineanwendung gerecht zu werden.

Seit der Entdeckung fetaler DNA in der mütterlichen Zirkulation vor 7 Jahren hat sich jedoch ein neues und revolutionäres Spezialgebiet in der Pränataldiagnostik entwickelt. Im Vergleich zur Analyse fetaler Zellen aus dem mütterlichen Blut liegt der Vorteil der fetalen DNA-Analyse aus dem mütterlichen Plasma in der guten Reproduzierbarkeit und Einfachheit dieser Methode. Zahlreiche Studien sind bereits durchgeführt worden, um sowohl biologische als auch klinische Aspekte der fetalen DNA-Analyse aus der mütterlichen Zirkulation zu erforschen. Mittels hochsensitiver Methoden wie Echt-Zeit-PCR ist es nun möglich, bestimmte fetale genetische Merkmale mit fast hundertprozentiger Sensitivität und Spezifität zu bestimmen. Der Nachweis des fetalen Rhesusfaktors im Plasma von Schwangeren mit einer Rhesuskonstellation ist der erste nichtinvasive molekularbiologische Test in der Pränatal-

diagnostik, der Einzug in die klinische Routine halten wird. Es ist zu erwarten, daß diese Methode bald auch für die Untersuchung anderer Erbkrankheiten verwendet werden kann. Trotz dieses Fortschritts bedarf es jedoch noch intensiver Forschung, um die biologischen Vorgänge zwischen mütterlicher und fetaler Zirkulation zu verstehen und auch die klinische Anwendung der fetalen DNA-Analyse als Screening für Schwangerschaftskomplikationen zu ermöglichen.

Fetale DNA aus dem mütterlichen Plasma

1997 wurde erstmals der Nachweis fetaler DNA im mütterlichen Plasma beschrieben [2]. In einer nachfolgenden Studie wurde die Konzentration von fetaler DNA mittels Echt-Zeit-PCR gemessen [3]. Dabei zeigten sich erstaunlich hohe fetale DNA-Konzentrationen: In der Frühschwangerschaft beträgt die Konzentration von fetaler DNA an der Gesamt-DNA im mütterlichen Plasma 3,4 %, in der Spätschwangerschaft 6,2 %. Die DNA-Menge nimmt während der Schwangerschaft kontinuierlich zu, wobei eine starke Erhöhung der Konzentration während der letzten 8 Schwangerschaftswochen erfolgt [4].

Klinische Anwendung

■ Bestimmung des fetalen Geschlechts

Da auch zellfreie mütterliche DNA im mütterlichen Plasma vorhanden ist, können nur fetale genetische Merkmale untersucht werden, die nicht im Genom der Mutter vorhanden sind. Daher wird in den meisten Studien das Y-Chromosom des männlichen Feten im mütterlichen Plasma nachgewiesen. Mit Einführung der Echt-Zeit-PCR ist die Sensitivität der Geschlechtsbestimmung inzwischen nahezu 100 %. Der Nachweis Y-Chromosom-spezifischer DNA-Sequenzen gelingt bereits ab der 7. Schwangerschaftswoche [5].

■ Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors

Die Kenntnis des fetalen Rhesusfaktors ist für das klinische Management bei einer RhD-negativen Schwangeren mit einem RhD-positiven heterozygoten Partner wichtig. Im Fall eines RhD-negativen Feten sind keine weiteren diagnostischen oder

therapeutischen Maßnahmen notwendig. Lo et al. beschrieben erstmalig 1999 die Verwendung von Echt-Zeit-PCR zur Bestimmung des fetalen Rhesustyps aus mütterlichen Plasmaproben bei RhD-negativen Schwangeren [6]. Die Ergebnisse der Plasma-PCR-Analyse stimmten mit den serologischen Ergebnissen nach der Geburt bei allen Proben, die im 2. und 3. Schwangerschaftstrimester gewonnen wurden, komplett überein. Bei 2 Proben von Schwangeren im ersten Trimester gab es falsch negative Ergebnisse. Daraus folgerten die Autoren, daß der fetale Rhesustyp ab dem 2. Schwangerschaftsdrittel verläßlich bestimmt werden kann. Diese Ergebnisse wurden in zahlreichen weiteren Studien bestätigt. Vor 2 Jahren hat das International Blood Group Reference Laboratory diesen nichtinvasiven molekularbiologischen Test in sein Routineprogramm aufgenommen (<http://www.bloodnet.nhs.uk/ibgrl>) [7]. In einem derzeit laufenden EU-Projekt des 6. Rahmenprogramms (SAFE) ist die Standardisierung der fetalen Rhesusbestimmung aus dem mütterlichen Plasma eines der Hauptziele.

■ Screening für Präeklampsie

Die Präeklampsie ist noch immer eine der Hauptursachen für mütterliche und fetale Mortalität. Der pathogenetische Mechanismus ist nachzeitigem Wissensstand eine Störung der Plazentation. Daher stellt sich die Frage, ob hier eine Störung des Transfers von DNA zwischen mütterlicher und fetaler Zirkulation vorliegt. Holzgreve et al. beschrieben 1998 einen erhöhten Transfer von fetalen Zellen in den mütterlichen Kreislauf bei Präeklampsie [8]. In einer weiteren Studie [9] konnte gezeigt werden, daß es bei Präeklampsie zu einer 5fach höheren DNA-Konzentration im Vergleich zu einer Normalgruppe kommt. Die Höhe der DNA-Menge korreliert dabei mit dem Schweregrad der Erkrankung [10, 11]. Es gibt auch Hinweise, daß die fetale DNA-Analyse auch als prädiktiver Test für die spätere Entwicklung einer Präeklampsie eingesetzt werden könnte [12, 13].

■ Screening für andere Schwangerschaftskomplikationen

Die Analyse fetaler DNA als Marker für Frühgeburtlichkeit wurde von Leung et al. beschrieben [14]. Erhöhte fetale DNA-Mengen fanden sich auch im Plasma von Schwangeren mit Placenta increta [15].

Andere schwangerschaftsspezifische Erkrankungen, bei denen höhere fetale DNA-Mengen gefunden wurden, waren Hyperemesis gravidarum, Polyhydramnion und nach externer Wendung bei Beckenendlage.

■ Screening für Down-Syndrom

In einer gemeinsamen Studie konnten Bianchi und Lo zeigen [16], daß die fetale DNA-Konzentration bei einem Teil der Schwangeren mit Feten mit Trisomie-21 erhöht war. Diese Ergebnisse wurden in nachfolgenden Studien bestätigt [17]. Farina et al. [18] fanden in ihrem Kollektiv eine Detektionsrate von 21 %, bei einer falsch positiven Rate von 5 % für die fetale DNA-Analyse als Screening für das Down-Syndrom. Wenn man die Plasma-DNA-Messung mit dem Quadruple-Test (AFP, uE3, hCG, Inhibin A) kombiniert, so erhöht sich die Detektionsrate für das Down-Syndrom von 81 auf 86 %. Da diese Tests im 2. Schwangerschaftsdrittel durchgeführt werden, wäre es von großem Interesse, die Plasma-DNA-Messung mit dem OSCAR-Test (Nackentransparenzmessung, β -hCG, PAPP-A) in der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche zu kombinieren.

Zukunftsperspektiven

Ein Nachteil der fetalen DNA-Untersuchung ist es, daß nur genetische Merkmale verwendet werden können, die sich von den mütterlichen Merkmalen unterscheiden. Daher wurden in den meisten Studien Y-Chromosom-spezifische DNA-Sequenzen als Marker verwendet, die jedoch nur bei männlichen Feten anwendbar sind.

Kürzlich erschienene Publikationen weisen auf die Möglichkeit der Verwendung von mRNA als Marker hin, die sowohl bei weiblichen als auch männlichen Feten verwendet werden können [19]. PlasmamRNA-Marker und Echt-Zeit-PCR werden möglicherweise in nächster Zukunft als Screeningmethode für Schwangerschaftskomplikationen und Chromosomenstörungen eingesetzt werden [20].

LITERATUR:

1. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. *Prenat Diagn* 2002; 22: 609-915.

2. Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485–7.
3. Lo YMD, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 768–75.
4. Bianchi DW, LeShane ES, Angert R, Tantravahi U et al. Thoughts on the origin of fetal DNA in the pregnant woman. In: Macek M, Bianchi DW, Cuckle H (eds). *Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in the mother*. Charles University in Prague. The Karolinum Press, Prague, 2002; 201–10.
5. Honda H, Miهارu N, Ohashi Y, Samura O et al. Fetal gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum. *Hum Genet* 2002; 110: 75–9.
6. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1734–8.
7. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND. Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion* 2002; 42: 1079–85.
8. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, Gänshirt D et al. Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 669–72.
9. Lo YMD, Leung TN, Tein MS, Sargent IL et al. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *Clin Chem* 1999; 45: 184–8.
10. Zhong XY, Laivuori H, Livingston JC, Vlikorkala O et al. Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 414–9.
11. Swinkels D, De Kok JB, Hendriks CM, Wiegerinck E et al. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome as a complication of preeclampsia in pregnant women increases the amount of cell-free fetal and maternal DNA in maternal plasma and serum. *Clin Chem* 2002; 48: 650–2.
12. Leung TN, Zhang J, Lau TK, Chan LY et al. Increased maternal plasma fetal DNA concentrations in women who eventually develop preeclampsia. *Clin Chem* 2001; 47: 137–9.
13. Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. The levels of circulating cell free fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 77–83.
14. Leung TN, Zhang J, Lau TK, Hjelm NM et al. Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labor. *Lancet* 1998; 352: 1904–5.
15. Sekizawa A, Jimbo M, Saito H, Iwasaki M et al. Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta. *Clin Chem* 2002; 48: 353–4.
16. Lo YMD, Lau TK, Zhang J, Leung TN et al. Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. *Clin Chem* 1999; 45: 1747–51.
17. Zhong XY, Bürk MR, Troeger C, Jackson L et al. Fetal DNA in maternal plasma is elevated in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenat Diagn* 2000; 20: 795–8.
18. Farina A, LeShane ES, Lambert-Messerlian GM, Canick JA et al. Evaluation of cell-free fetal DNA as a second trimester maternal serum marker of Down syndrome pregnancy. *Clin Chem* 2003; 49: 239–42.
19. Costa JM, Benachi A, Olivi M, Dumez Y, et al. Fetal expressed gene analysis in maternal blood: a new tool for noninvasive study of the fetus. *Clin Chem* 2003; 49: 981–3.
20. Oudejans CB, Go AT, Visser A, Mulders MA, et al. Detection of chromosome 21-encoded mRNA of placental origin in maternal plasma. *Clin Chem* 2003; 49: 1445–9.



Univ.-Prof. Dr. med. Barbara Pertl

Oberärztin an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Universitätsklinik Graz. Spezialisierung in Pränatalmedizin, Inhaberin des Diploms in Fetal Medicine. Beteiligung am EU-Projekt „SAFE“ (Special Non-Invasive Advances in Foetal and Neonatal Evaluation Network).

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Barbara Pertl
 Geburtshilflich-gynäkologische Universitätsklinik Graz
 A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29
 E-Mail: barbara.pertl@meduni-graz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung