JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

SEDLMAYR P, HUTTERER G, PERTL B

Perspektiven nichtinvasiver Pränataldiagnostik

Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Österreich), 19-24
Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (4) (Ausgabe für Schweiz), 18-23

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/
Excerpta Medica

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

Perspektiven nichtinvasiver Pränataldiagnostik

P. Sedlmayr[1], G. Hutterer[2], B. Pertl[2]

Es ist ein langersehntes Ziel, die mit einem Eingriffsrisiko verbundene invasive Pränataldiagnostik durch eine risikofreie Alternative zu ersetzen. Diese Diagnostik kann einerseits auf der Isolation zirkulierender Zellen im peripheren Blut Schwangerer basieren, andererseits auf im Schwangerenplasma vorhandener fetaler DNA. Während letzterer Ansatz schon weiter gediehen ist und mit dem Nachweis einer Rhesuskonstellation bereits den Schritt in die klinische Routinediagnostik setzt, ist die Sensitivität der heute angewandten Techniken in ersten Fall noch nicht ausreichend. Die molekulargenetische Analyse isolierter fetaler Zellen sollte es jedoch ermöglichen, im fetalen Genom Sequenzen nachzuweisen, die auch im mütterlichen Genom vorhanden sind.

Prenatal diagnostics based on invasive procedures conveys an – albeit low – risk of fetal loss. For this reason, these methods are narrowly confined to risk groups, which leads to the consequence that e. g. only a part of the cases of trisomies are diagnosed before birth. Also, because of emotional stress many women decline the procedure. Non-invasive diagnostics using molecular genetics may on one hand be based on cells of fetal origin circulating in the peripheral blood of pregnant women, on the other on fetal DNA present in maternal plasma. The latter approach is about to become a clinical routine diagnostic procedure as far as the detection of fetal RhD in RhD-negative mothers is concerned. In contrast, the sensitivity and specificity of techniques for detection of fetal cells is still insufficient. This approach, however, should become applicable for the detection of sequences in the fetal genome which are also present in the maternal one. ***J Fertil Reprod 2003; 13 (4): 19–24.***

Die pränatale Diagnostik fetaler chromosomaler Anomalien beruht derzeit im wesentlichen auf invasiven Eingriffen wie Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Punktion der Nabelschnur. Aufgrund der Komplikationsraten der invasiven Techniken (ca. 1 % bei Amniozentese und Chorionzottenbiopsie) ist es notwendig, die Indikation streng zu stellen, also diese Form der Pränataldiagnostik nur definierten Risikogruppen wie z. B. Schwangeren über der Altersgrenze von 35 Jahren zukommen zu lassen. Tatsächlich wird aber z. B. die überwiegende Zahl von Kindern mit Trisomie-21 von Müttern unter 35 Jahren, die ein individuell geringeres Risiko tragen, geboren. Dies legt nahe, nichtinvasive Methoden zur Gewinnung von Material für molekulargenetische Pränataldiagnostik zu entwickeln.

Teil I: Diagnostik auf der Basis der Analyse fetaler Zellen

Stand der Forschung

Eine Reihe von Berichten belegt die Anwesenheit von Zellen fetalen Ursprungs in der mütterlichen Zirkulation. Prinzipiell können mehrere Typen fetaler Zellen gefunden werden, deren Isolierung jeweils unterschiedliches Vorgehen erfordert:

(A) Trophoblastzellen

Verschiedene Publikationen belegen die Anwesenheit von Trophoblastzellen in der mütterlichen Zirkulation, wobei allerdings deren Zahl sehr niedrig sein dürfte, da zumindest die größeren unter ihnen in den Lungenkapillaren abgefangen werden [1–3]. Eine Arbeitsgruppe berichtete über richtige pränatale Geschlechtsbestimmung in 9 von 10 Fällen (in einem Fall waren zuwenig Zellen vorhanden) unter Verwendung eines Antikörpers gegen trophoblastspezifisches HLA-G [4]. Trophoblastzellen lassen sich auch aufgrund ihrer Größe mittels eines Filters anreichern [5]. Ein bedeutender Nachteil in der Anwendung dieser Zellen für die Pränataldiagnostik liegt in der genetischen Mosaikbildung begründet, die sich an den Kernen dieser Zellen zeigt [6, 7].

Aus dem [1]Institut für Histologie und Embryologie und der [2]Geburtshilflich-gynäkologische Universitätsklinik, Karl-Franzens-Universität Graz

Korrespondenzadressen: Dr. Peter Sedlmayr, Institut für Histologie und Embryologie, Harrachgasse 21, A-8010 Graz. E-Mail: peter.sedlmayr@uni-graz.at (Diagnostik auf der Grundlage fetaler Zellen); Dr. Barbara Pertl, Geburtshilflich-gynäkologische Universitätsklinik, Auenbruggerplatz 14, A-8036 Graz. E-Mail: barbara.pertl@uni-graz.at (Diagnostik auf der Basis freier DNA)

(B) Lymphozyten

Schon vor mehr als 20 Jahren wurden fetale Lymphozyten aus dem mütterlichen Blut auf der Basis der Expression von vom Vater stammenden MHC-I-Molekülen mittels FACS sortiert [8, 9]. Ein Problem besteht darin, daß langlebige Lymphozyten die Schwangerschaft überstehen und somit noch in einer nächsten Schwangerschaft vorhanden sein können, was ihre potentielle Verwendbarkeit als diagnostischen Marker wesentlich einschränkt. Zirkulierende fetale Zellen mit dem Markerprofil von T-Zellen oder lymphoiden Progenitorzellen sind bis zu 27 Jahre nach der Entbindung nachgewiesen worden [10]. Persistierender Mikrochimärismus im Anschluß an eine Schwangerschaft scheint der Normalfall zu sein [11].

(C) Kernhältige rote Vorstufen (Erythroblasten)

Dieser Zelltyp ist gut charakterisierbar, was dazu führt, daß die Mehrzahl der in diesem Gebiet tätigen Gruppen mit Erythroblasten arbeitet [12–16]. Ungefähr die Hälfte der Erythroblasten im Blut von Schwangeren sind fetalen Ursprungs [17]. Fetale Erythroblasten können nicht wie Lymphozyten die Schwangerschaft überleben und in einer folgenden Schwangerschaft noch vorhanden sein. Ihre Konzentration im peripheren Blut von Schwangeren liegt gegen Ende des ersten Trimenons im Mittel bei etwas über einer Zelle pro ml Blut [18, 19], bei Trisomie-21 erhöht sich diese Zahl um das 6fache [18]. Fetale Erythrozytenvorstufen lassen sich in mehr als einer Hinsicht von mütterlichen roten Blutzellen einerseits bzw. Leukozyten andererseits unterscheiden:

(1) Das fetale Hämoglobin unterscheidet sich von dem Erwachsener: Während beim Erwachsenen der Globinanteil des Hämoglobinmoleküls zu 98 % aus 2α und 2β-Ketten (HbA_0 und HbA_1) und zu 2 % aus 2α und 2δ-Ketten (HbA_2) besteht, herrschen in der frühen Fetalphase Hb Gower (Gower I: $\zeta_2\varepsilon_2$, Gower II: $\alpha_2\varepsilon_2$) und Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) vor, später überwiegt bis über die Geburt hinaus HbF ($\alpha_2\gamma_2$) [20–22].

(2) Der Membranmarker CD45 ist in leicht unterschiedlicher Dichte auf allen Leukozytensubpopulationen und ihren Vorstufen vorhanden. Im Rahmen der Erythropoiese geht dieses Molekül sehr früh verloren. Erythrozyten und ihre Vorstufen sind CD45-negativ [23]).

(3) Im Zusammenhang mit ihrem Eisenbedarf exprimieren Zellen der Erythropoiese bis hin zum Retikulozyten an der Zelloberfläche den Rezeptor für Transferrin, CD71 [24].

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Fertilität und Reproduktion: http://www.kup.at/fertilitaet

(4) Das Glykoprotein Glykophorin A ist in hoher Dichte an der Oberfläche von Zellen der Erythropoiese bis hin zum Erythrozyten nachweisbar [25].

(5) Kernhältige Vorstufen der Erythropoiese erreichen noch nicht die Dichte reifer Erythrozyten und sind daher durch Dichtezentrifugation von ihnen zu trennen [25-27].

(6) Nur Vorstufen der Erythrozyten (von BFU-E bis zum oxyphilen Normoblasten) exprimieren den Rezeptor für Erythropoietin [28].

Verfahren, die auf der Isolation der gesuchten Zellen mittels der erwähnten Unterscheidungskriterien beruhen, sind – jedes einzeln für sich genommen – nicht perfekt. Beispielsweise sind auch im Blut gesunder Erwachsener (und besonders Schwangerer) ein geringer Anteil an kernhältigen roten Vorstufen anzutreffen. Auch Erythrozyten Erwachsener können einen (vergleichsweise niedrigen) Anteil an fetalem Hämoglobin aufweisen, bei Heterozygotie für β-Thalassämie ist dieser deutlich erhöht. CD45-negativ sind auch die mütterlichen Erythrozyten und deren Vorstufen. Der Transferrinrezeptor findet sich generell auf proliferierenden Zellen, so auch auf aktivierten Lymphozyten. Auch mütterliche erythropoietische Zellen exprimieren den Rezeptor für Erythropoietin, wenn auch möglicherweise in niedriger Zahl oder Affinität. Die Verwendung von Antikörpern gegen Glykophorin A führt in individuell unterschiedlichem Ausmaß zur Zellagglutination [23]. Daneben gibt es auch noch unspezifische Bindung von Antikörpern durch Fc-Rezeptoren-tragende Monozyten und durch tote Zellen. Jeder einzelne dieser Faktoren kann die Detektion fetaler Erythroblasten behindern. Durch Anreicherungsverfahren, die auf der Basis mehrerer Parameter beruhen und so Probleme der mangelnden Spezifität jeweils einer Dimension durch deren Kombination minimieren, ist ein höherer Grad an Anreicherung zu erzielen. Dies bringt jedoch wieder das Problem einer erniedrigten Rekuperation mit sich, weil jeder Anreicherungsschritt unweigerlich mit Zellverlusten verbunden ist.

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Methoden veröffentlicht, um fetale Erythroblasten aus dem peripheren Blut von Schwangeren zu gewinnen (siehe [29–32]). Dazu zählen die Anreicherung mittels eines fluoreszenzaktivierten Zellsorters [12, 23, 33–36], Sortierung mit Hilfe von Magnetpartikeln [14, 17, 19, 25, 37–39], Trennung aufgrund von unterschiedlicher Oberflächenladung [40–42], Anreicherung über ein Panningverfahren mittels eines galaktosespezifischen Lektins [43] und Kulturen erythroider Progenitorzellen, die die unterschiedlichen Proliferationskinetiken von Zellen fetalen und erwachsenen Ursprunges benutzen [44–47]. γ-Globinketten sind nach Membranpermeabilisation fluorochrommarkierten Antikörpern zugänglich oder können auf dem Objektträger mittels Immunzytochemie nachgewiesen werden [48–50]. Ein weiterer Ansatz ist die virtuelle Anreicherung und Relokalisierung von Zellen mit Hilfe von automatisierten Bildanalyseverfahren oder Objektträger-gestützten Verfahren der Zytometrie [16, 51–53].

An die Anreicherung bzw. Isolation lassen sich Methoden wie Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) [23] oder Einzelzell-PCR [48] anschließen. Die Ploidie bezüglich der Chromosomen 18, 13 und 21 kann durch unterschiedlich fluoreszierende Sonden gleichzeitig, aber auch hintereinander als „Poly-FISH" [36, 54] mit Hilfe von alpha-Satellit-zentromerspezifischen Sonden bestimmt werden.

An einigen Beispielen wurden diagnostische Anwendungen auf der Basis von im Blut von Schwangeren zirkulierenden Zellen fetalen Ursprungs bereits gezeigt. Dies gilt für u. a. für monogen bedingte Erbkrankheiten: Gene für Sichelzellanämie und β-Thalassämie wurden aus mit Hilfe von Magnetpartikeln sortierten, kernhältigen, roten Vorstufen, deren fetaler Ursprung durch den Gehalt an Hbg oder Hbz bestimmt wurde, durch Einzelzell-PCR nachgewiesen [48]. Auch wurden nach Amplifikation des gesamten Genoms aus einem fetalen Erythroblasten die Diagnose einer Duchenne-Muskeldystrophie gestellt [15]. Was die Diagnostik fetaler Aneuploidie betrifft, berichten einige Arbeitsgruppen von dem erfolgreichen Nachweis fetaler Aneuploidie (Trisomien 18 und 21) mit Hilfe von FISH unter Verwendung chromosomspezifischer DNA-Sonden [13, 14, 35, 55].

Als Bestätigung des fetalen Ursprunges isolierter Zellen ist das Vorhandensein eines Y-Chromosoms anzusehen. Bei weiblichen fetalen Zellen haben wir das Problem, daß ein dem Y-Chromosom vergleichbarer einfacher Marker zur Unterscheidung von mütterlichen Zellen fehlt. Auf der Basis von DNA-Polymorphismus von STR- (short tandem repeat) Markern ist es jedoch möglich, die fetale Herkunft von Zellen nachzuweisen, die ein väterliches Allel besitzen [56, 57]. Diese Technik wurde bereits erfolgreich zur Charakterisierung weiblicher fetaler Zellen aus dem peripheren Blut von Schwangeren angewendet [58].

Teil II: Nichtinvasive Diagnostik mittels Analyse zellfreier DNA im mütterlichen Blut

Einleitung

Durch die 1997 erstmals beschriebene Entdeckung fetaler DNA in der mütterlichen Zirkulation hat sich 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, Einfachheit und Schnelligkeit 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 Echtzeit-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 Pränataldiagnositk, 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 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.

Zirkulierende freie DNA im Plasma und Serum: ein häufiges Phänomen

Bereits 1977 beschrieben Leon et al. [59], daß kleine Mengen freier DNA im Serum vorhanden sind und daß bei Krebspatienten die Konzentration an DNA erhöht ist. Große Beachtung fand zwei Jahrzehnte später die Beschreibung von tumorspezifischen DNA-Sequenzen im Plasma und Serum von Krebspatienten [60, 61]. Verschiedene geneti-

sche Merkmale von Tumor-DNA (Tumor Suppressor Gene, Onkogene, Chromosomen-Translokationen, Mikrosatellit-Veränderungen, Punktmutationen des *ras*-Gens, epigenetische Veränderungen, virale DNA), die aus dem Plasma von Krebspatienten isoliert wurde, konnten inzwischen nachgewiesen werden [62]. Diese Veränderungen wurden bei verschiedenen Tumoren gefunden (Lungen-, Nieren-, Kolorektal-, Hals-, Brustkarzinome). Es ist wahrscheinlich, daß diese molekularen Tumormarker in naher Zukunft klinische Anwendung finden werden.

Fetale DNA aus dem mütterlichen Plasma
1997 wurde erstmals der Nachweis fetaler DNA im mütterlichen Plasma beschrieben [63]. In einer nachfolgenden Studie wurde die Konzentration von fetaler DNA mittels Echtzeit-PCR gemessen [64]. 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. Viele Studien sind seither durchgeführt worden, die sich mit der Anwendung dieser Technik als Screeningmethode für Schwangerschaftskomplikationen beschäftigen. Jedoch sind viele Fragen nach der biologischen Bedeutung dieser Entdeckung noch völlig ungeklärt.

Die fetale DNA stammt aus der Plazenta und/oder dem fetalen Blut [65]. Für das fetale Blut als Ursprung der DNA sprechen folgende Beobachtungen: fetale Zellen werden im mütterlichen Blut apoptotisch und die Menge an fetaler DNA nimmt gemeinsam mit der Zahl fetaler Zellen während der Schwangerschaft und bei gewissen Schwangerschaftskomplikationen zu. Argumente für die Plazenta als Ursprung sind: die Menge an fetaler DNA ist relativ groß, fetale DNA hat nur eine kurze Halbwertszeit und die Konzentration von fetaler DNA ist bei strukturellen Veränderungen der Plazenta höher.

Der Ausscheidungsmechanismus von fetaler DNA ist noch nicht vollständig geklärt. Die Halbwertszeit fetaler DNA wurde mit 16,3 Minuten berechnet [66]. Diese kurze Halbwertszeit läßt fetale DNA als ideales Ausgangsmaterial für die nichtinvasive Pränataldiagnostik erscheinen, da die analysierte DNA nicht aus früheren Schwangerschaften stammen kann. Im Gegensatz dazu wurde die Persistenz fetaler intakter Zellen aus früheren Schwangerschaften als potentielle Ursache für falsch-positive Ergebnisse beschrieben [10].

In zwei kürzlich erschienen Publikationen wurden auch fetale intakte Zellen in der mütterlichen Plasmafraktion nachgewiesen [67]. Dabei wurde mittels dieser Zellen eine Trisomie-21 diagnostiziert [68]. Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht reproduziert werden [69].

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 Echtzeit-PCR beträgt die Sensitivität der Geschlechtsbestimmung inzwischen nahezu 100%. Der Nachweis Y-Chromosom-spezifischer DNA-Sequenzen gelingt bereits ab der 7. Schwangerschaftswoche [70].

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 1998 die Verwendung von Echtzeit-PCR zur Bestimmung des fetalen Rhesustyps aus mütterlichen Plasmaproben bei RhD-negativen Schwangeren [71]. Die Ergebnisse der Plasma-PCR-Analyse stimmten mit den serologischen Ergebnissen nach der Geburt bei allen Proben, die im 2. und 3. Schwangerschaftstrimenon gewonnen wurden, komplett überein. Bei 2 Proben von Schwangeren im ersten Trimenon 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. Viele Autoren empfehlen jedoch, daß aufgrund möglicher RhD-Varianten oder Rearrangements mehrere Primer für verschiedener Exons des Rhesus D-Gens verwendet werden sollen [72]. Vor 2 Jahren hat das International Blood Group Reference Laboratory diesen nichtinvasiven molekularbiologischen Test in sein Routinepeogramm aufgenommen (http://www.bloodnet.nbs.nhs.uk/ibgrl).

Screening für Präeklampsie
Die Präeklampsie ist noch immer eine der Hauptursachen für mütterliche und fetale Mortalität. Der pathogenetische Mechanismus ist nach derzeitiger Meinung eine Störung der Einnistung der Plazenta, die bedingt ist durch die Unfähigkeit der Trophoblastzellen, in die regelrechte Dezidua einzuwandern und die Arterienwände zu infiltrieren. Daher stellt sich die Frage, ob hier auch 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 [73]. In einer weiteren Studie [74] 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 [75, 76]. Es gibt auch Hinweise, daß die fetale DNA-Analyse auch als prädiktiver Test für die spätere Entwicklung einer Präeklampsie eingesetzt werden könnte [77, 78].

Screening für andere Schwangerschaftskomplikationen
Die Analyse fetaler DNA als Marker für Frühgeburtlichkeit wurde von Leung et al. (1998) beschrieben [79]. Die Autoren fanden erhöhte DNA-Konzentrationen bei Schwangeren, die zwischen der 26. und 34. Schwangerschaftswoche entbunden wurden. Interessanterweise waren die DNA-Konzentrationen bei denjenigen Schwangeren niedriger, bei denen eine tokolytische Therapie erfolgreich war. Erhöhte fetale DNA-Mengen fanden sich auch im Plasma von Schwangeren mit Plazenta increta [80]. 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 [81], daß die fetale DNA-Konzentration bei einem Teil der Schwangeren mit Feten mit Trisomie-21 erhöht war.

Diese Ergebnisse wurden in nachfolgenden Studien bestätigt [82]. Farina et al. [83] 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

Es bedeutet eine Einschränkung bei der Untersuchung freier fetaler DNA, daß nur genetische Merkmale verwendet werden können, die sich von den mütterlichen Merkmalen unterscheiden. Y-Chromosom-spezifische DNA-Sequenzen sind dabei die am häufigsten verwendeten Marker. Eine Alternative bietet die Verwendung von Polymorphismen [84, 85] (Abb. 1), der Nachteil dieser Methode liegt jedoch in der geringeren Sensitivität. 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 [86]. Plasma-mRNA-Marker und Echtzeit-PCR werden möglicherweise in nächster Zukunft als Screeningmethode für Schwangerschaftskomplikationen und Chromosomenstörungen eingesetzt werden [87].

Fetale Zellen aus der mütterlichen Zirkulation stellen theoretisch ein optimales Material für eine nichtinvasive Pränataldiagnostik dar. Die Sensitivitäten der heute angewandten Techniken sind jedoch noch zu niedrig oder auch der Arbeitsaufwand zu hoch, um den Anforderungen einer klinischen Routineanwendung gerecht zu werden. Dies hat sich auch an den Resultaten einer internationalen Multicenterstudie gezeigt (NIFTY I), die durchgeführt wurde, um die diagnostischen Möglichkeiten dieser neuen Technik zu evaluieren. Eine vorläufige Datenanalyse [88] hat ergeben, daß die Sensitivität (Entdeckungsrate für Aneuploidien) bei 74 % lag, bei einer falsch-positiven Rate von 0,6 % bis 4,1 %. Damit ist die Entdeckungsrate der fetalen Zell-Analyse ähnlich der Detektionsrate des biochemischen Screenings. Neuere Entwicklungen lassen jedoch auf praktikable diagnostische Verfahren hoffen.

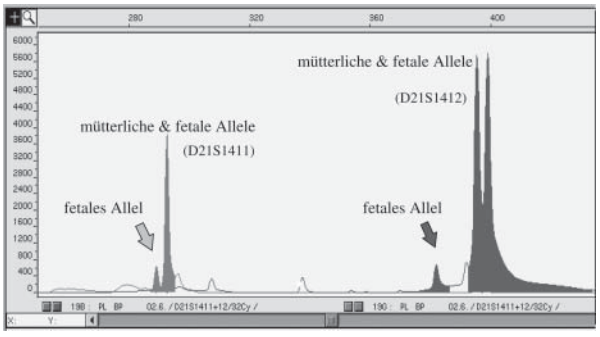

Abbildung 1: In dieser Graphik wird die Analyse fetaler und mütterlicher DNA durch 2 Marker (D21S1411 und D21S1412) dargestellt. Die großen Peaks (1 Peak für den Marker D21S1411 und 2 Peaks für den Marker D21S1412) entsprechen mütterlichen Allelen und den von der Mutter vererbten fetalen Allelen. Die beiden kleinen Peaks entsprechen den vom Vater vererbten fetalen Allelen und zeigen somit das Vorhandensein von fetaler DNA im mütterlichen Plasma.

Literatur:

1. Mueller UW, Hawes CS, Wright AE, Petropoulos A, Deboni E, Firgaira FA, et al. Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant women. Lancet 1990; 336: 197–200.
2. Tse DB, Anderson P, Goldbard S, Gown AM, Hawes CS, Donnenfeld A. Characterization of trophoblast-reactive monoclonal antibodies by flow cytometry and their application for fetal cell isolation. In: Simpson JL, Elias S (eds). Fetal Cells in Maternal Blood: Prospects for Noninvasive Prenatal Diagnosis. Ann NY Acad Sci 1994; 162–9.
3. Durrant L, McDowall K, Holmes R, Liu D. Non-invasive prenatal diagnosis by isolation of both trophoblasts and fetal nucleated red blood cells from the peripheral blood of pregnant women. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 219–22.
4. Sbracia M, Scarpellini F, Lalwani S, Grasso JA, Scarpellini L. Possible use of an unusual HLA antigen to select trophoblast cells from the maternal circulation to perform early prenatal diagnosis. In: Simpson JL, Elias S (eds). Fetal Cells in Maternal Blood: Prospects for Non-invasive Prenatal Diagnosis. Ann NY Acad Sci 1994; 170–4.
5. Vona G, Beroud C, Benachi A, Quenette A, Bonnefont JP, Romana S, et al. Enrichment, immunomorphological, and genetic characterization of fetal cells circulating in maternal blood. Am J Pathol 2002; 160: 51–8.
6. Henderson KG, Shaw TE, Barrett IJ, Telenius AH, Wilson RD, Kalousek DK. Distribution of mosaicism in human placentae. Hum Genet 1996; 97: 650–4.
7. Goldberg JD, Wohlferd MM. Incidence and outcome of chromosomal mosaicism found at the time of chorionic villus sampling. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 1349–52.
8. Herzenberg LA, Bianchi DW, Schroder J, Cann HM, Iverson GM. Fetal cells in the blood of pregnant women: detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 1453–5.
9. Iverson GM, Bianchi DW, Cann HM, Herzenberg LA. Detection and isolation of fetal cells from maternal blood using the fluorescence-activated cell-sorter. Prenat Diagnos 1981; 1: 61–73.
10. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 705–8.
11. Burastero SE, Galbiati S, Vassallo A, Sabbadini MG, Bellone M, Marchionni L, et al. Cellular microchimerism as a lifelong physiologic status in parous women: an immunologic basis for its amplification in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2003; 48: 1109–16.
12. Bianchi DW, Flint AF, Pizzimenti MF, Knoll JHM, Latt SA. Isolation of fetal DNA from nucleated erythrocytes in maternal blood. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 3279–83.
13. Elias S, Price J, Dockter M, Wachtel S, Tharapel A, Simpson JL, et al. First trimester prenatal diagnosis of trisomy 21 in fetal cells from maternal blood [letter]. Lancet 1992; 340: 1033.
14. Gänshirt-Ahlert D, Börjesson-Stoll R, Burschyk M, Dohr A, Garritsen HS, Helmer E, et al. Detection of fetal trisomies 21 and 18 from maternal blood using triple gradient and magnetic cell sorting. Am J Reprod Immunol 1993; 30: 194–201.
15. Sekizawa A, Kimura T, Sasaki M, Nakamura S, Kobayashi R, Sato T. Prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy using a single fetal nucleated erythrocyte in maternal blood. Neurology 1996; 46: 1350–3.
16. Hennerbichler S, Schmied R, Petek E, Kroisel PM, Pertl B, Tiran B, et al. Detection and relocation of cord blood nucleated red blood cells by laser scanning cytometry. Cytometry 2002; 48: 87–92.
17. Troeger C, Zhong XY, Burgemeister R, Minderer S, Tercanli S, Holzgreve W, et al. Approximately half of the erythroblasts in maternal blood are of fetal origin. Mol Hum Reprod 1999; 5: 1162–5.
18. Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP. PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. Am J Hum Genet 1997; 61: 822–9.
19. Zhong XY, Holzgreve W, Chun Li J, Aydinli K, Hahn S. High levels of fetal erythroblasts and fetal extracellular DNA in the peripheral blood of a pregnant woman with idiopathic polyhydramnios: case report. Prenat Diagn 2000; 20: 838–41.
20. Mesker WE, Velzen M, Oosterwijk JC, Bernini LF, Golbus MS, Kanhai H, et al. Two-colour immunocytochemical staining of gamma (g) and epsilon (e) type haemoglobin in fetal red cells. Prenat Diagn 1998; 18: 1131–7.
21. Al-Mufti R, Hambley H, Farzaneh F, Nicolaides KH. Distribution of fetal and embryonic hemoglobins in fetal erythroblasts enriched from maternal blood. Haematologica 2001; 86: 357–62.
22. Choolani M, O'Donnell H, Campagnoli C, Kumar S, Roberts I, Bennett PR, et al. Simultaneous fetal cell identification and diagnosis by epsilon-globin chain immunophenotyping and chromosomal fluorescence in situ hybridization. Blood 2001; 98: 554–7.
23. Lewis DE, Schober W, Murrell S, Nguyen D, Scott J, Boinoff J, et al. Rare event selection of fetal nucleated erythrocytes in maternal blood by flow cytometry. Cytometry 1996; 23: 218–27.

24. Gänshirt D, Smeets FW, Dohr A, Walde C, Steen I, Lapucci C, et al. Enrichment of fetal nucleated red blood cells from the maternal circulation for prenatal diagnosis: experiences with triple density gradient and MACS based on more than 600 cases. Fetal Diagn Ther 1998; 13: 276–86.
25. Troeger C, Holzgreve W, Hahn S. A comparison of different density gradients and antibodies for enrichment of fetal erythroblasts by MACS. Prenat Diagn 1999; 19: 521–6.
26. Sitar G, Garagna S, Zuccotti M, Falcinelli C, Montanari L, Alfei A, et al. Fetal erythroblast isolation up to purity from cord blood and their culture in vitro. Cytometry 1999; 35: 337–45.
27. Samura O, Sekizawa A, Zhen DK, Falco VM, Bianchi DW. Comparison of fetal cell recovery from maternal blood using a high density gradient for the initial separation step: 1.090 versus 1.119 g/ml. Prenat Diagn 2000; 20: 281–6.
28. Valerio D, Aiello R, Altieri V. Isolation of fetal erythroid cells from maternal blood based on expression of erythropoietin receptors. Mol Hum Reprod 1997; 3: 451–5.
29. Bianchi DW. Progress in the genetic analysis of fetal cells circulating in maternal blood. Curr Opin Obstet Gynecol 1997; 9: 121–5.
30. Hahn S, Sant R, Holzgreve W. Fetal cells in maternal blood: current and future perspectives. Mol Hum Reprod 1998; 4: 515–21.
31. Pertl B, Bianchi DW. First trimester prenatal diagnosis: fetal cells in the maternal circulation. Semin Perinatol 1999; 23: 393–402.
32. Bianchi DW. Fetal cells in the mother: from genetic diagnosis to diseases associated with fetal microchimerism. Eur J Obstet Gynecol 2000; 92: 103–8.
33. Bianchi DW, Klinger KW, Vadnais TJ, DeMaria MA, Shuber AP, Skoletsky J, et al. Development of a model system to compare cell separation methods for the isolation of fetal cells from maternal blood. Prenat Diagn 1996; 16: 289–98.
34. Bianchi DW, Shuber AP, DeMaria MA, Fougner AC, Klinger KW. Fetal cells in maternal blood: determination of purity and yield by quantitative polymerase chain reaction. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 922–6.
35. Price JO, Elias S, Wachtel SS, Klinger K, Dockter M, Tharapel A, et al. Prenatal diagnosis with fetal cells isolated from maternal blood by multiparameter flow cytometry. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1731–7.
36. Wang J-Y, Zhen DK, Zilberstein ME, Falco VM, Bianchi DW. Noninvasive exclusion of fetal aneuploidy in an at-risk couple with a balanced translocation. Mol Hum Reprod 2000; 6: 103–6.
37. Gänshirt D, Börjesson-Stoll R, Burschyk M, Garritsen HS, Neusser M, Smeets FW, et al. Successful prenatal diagnosis from maternal blood with magnetic-activated cell sorting. Ann NY Acad Sci 1994; 731: 103–14.
38. Büsch J, Huber P, Pfluger E, Miltenyi S, Holtz J, Radbruch A. Enrichment of fetal cells from maternal blood by high gradient magnetic cell sorting (double MACS) for PCR-based genetic analysis. Prenat Diagn 1994; 14: 1129–40.
39. Büsch J, Huber P, Holtz J, Pfluger E, Radbruch A. Simple and fast „double-MACS" sorting of fetal erythroblasts from maternal blood for PCR-based paternity analysis. Ann NY Acad Sci 1994; 731: 144–6.
40. Wachtel SS, Sammons D, Manley M, Wachtel G, Twitty G, Utermohlen J, et al. Fetal cells in maternal blood: recovery by charge flow separation. Hum Genet 1996; 98: 162–6.
41. Wachtel SS, Sammons D, Twitty G, Utermohlen J, Tolley E, Phillips O, et al. Charge flow separation: quantification of nucleated red blood cells in maternal blood during pregnancy. Prenat Diagn 1998; 18: 455–63.
42. Shulman LP, Phillips OP, Tolley E, Sammons D, Wachtel SS. Frequency of nucleated red blood cells in maternal blood during the different gestational ages. Hum Genet 1998; 103: 723–6.
43. Kitagawa M, Sugiura K, Omi H, Akiyama Y, Kanayama K, Shinya M, et al. New technique using galactose-specific lectin for isolation of fetal cells from maternal blood. Prenat Diagn 2002; 22: 17–21.
44. Lo Y-MD, Morey AL, Wainscoat JS, Fleming KA. Culture of fetal erythroid cells from maternal peripheral blood. Lancet 1994; 344: 264–5.
45. Valerio D, Aiello R, Altieri V, Malato AP, Fortunato A, Canazio A. Culture of fetal erythroid progenitor cells from maternal blood for non-invasive prenatal genetic diagnosis. Prenat Diagn 1996; 16: 1073–82.
46. Chen H, Griffin DK, Jestice K, Hackett G, Cooper J, Ferguson-Smith MA. Evaluating the culture of fetal erythroblasts from maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. Prenat Diagn 1998; 18: 883–92.
47. Tutschek B, Reinhard J, Kögler G, Wernet P, Niederacher D. Clonal culture of fetal cells from maternal blood. Lancet 2000; 356: 1736–7.
48. Cheung M-C, Goldberg JD, Kan YW. Prenatal diagnosis of sickle cell anaemia and thalassaemia by analysis of fetal cells in maternal blood. Nat Genet 1996; 14: 264–8.
49. Oosterwijk JC, Mesker WE, Ouwerkerk-van-Velzen MCM, Knepflé CFMH, Wiesmeijer K, van den Burg MJM, et al. Development of a preparation and staining method for fetal erythroblasts in maternal blood: Simultaneous immunocytochemical staining and FISH-analysis. Cytometry 1998; 32: 170–7.
50. Oosterwijk JC, Mesker WE, Ouwerkerk-van-Velzen MCM, Knepflé CFMH, Wiesmeijer K, Beverstock GC, et al. Fetal cell detection in maternal blood: A study in 236 samples using erythroblast morphology, DAB and HbF staining, and FISH analysis. Cytometry 1998; 32: 178–85.
51. Oosterwijk JC, Knepfle CF, Mesker WE, Vrolijk H, Sloos WC, Pattenier H, et al. Strategies for rare-event detection: an approach for automated fetal cell detection in maternal blood. Am J Hum Genet 1998; 63: 1783–92.
52. Hennerbichler S, Méhes G, Schmied R, Wintersteiger R, Dohr G, Ambros P, et al. Detection and relocation of rare events: A comparative study using the laser scanning cytometer and the metafer/RCDetect microscope scanning system. J Biochem Biophys Meth 2002; 53: 109–15.
53. Hennerbichler S, Kroisel PM, Zierler H, Pertl B, Wintersteiger R, Dohr G, et al. Fetal nucleated red blood cells in peripheral blood of pregnant women: detection and determination of location on a slide using laser scanning cytometry. Prenat Diagn 2003; 23: 710–5.
54. Zhen DK, Wang JY, Falco VM, Weber W, Delli-Bovi L, Bianchi DW. Poly-FISH: A technique of repeated hybridizations that improves cytogenetic analysis of fetal cells in maternal blood. Prenat Diagn 1998; 18: 1181–5.
55. Simpson JL, Elias S. Isolating fetal cells in maternal circulation for prenatal diagnosis. Prenat Diagn 1994; 14: 1229–42.
56. Pertl B, Weitgasser D, Kopp S, Kroisel PM, Sherlock J, Adinolfi M. Rapid detection of trisomies 21 and 18 and sexing by quantitative fluorescent multiplex PCR. Hum Genet 1996; 98: 55–9.
57. Pertl B, Kopp S, Kroisel PM, Häusler M, Sherlock J, Winter R, et al. Quantitative fluorescent PCR for the rapid prenatal detection of common aneuploidies and fetal sex. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 899–906.
58. Samura O, Pertl B, Sohda S, Johnson KL, Sekizawa A, Falco VM, et al. Female fetal cells in maternal blood: use of DNA polymorphisms to prove origin. Hum Genet 2000; 107: 28–32.
59. Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ. Free DNA in serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res 1977; 37: 646–50.
60. Chen XQ, Stroun M, Magnenat JL, Nicod LP, Kurt AM, Lyautey J, et al. Microsatellite alterations in plasma DNA of small cell lung cancer patients. Nat Med 1996; 2: 1033–5.
61. Nawroz H, Koch W, Anker P, Stroun M, Sidransky D. Microsatellite alterations in serum DNA of head and neck cancer patients. Nat Med 1996; 2: 1035–7.
62. Johnson PJ, Lo YMD. Plasma nucleic acids in the diagnosis and management of malignant disease. Clin Chem 2002; 48: 1186–93.
63. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet 1997; 350: 485–7.
64. Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, 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.
65. Bianchi DW, LeShane ES, Angert R, Tantravahi U et al. Thoughts on the origin of fetal DNA in the pregnant woman. In: Macek MS, 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.
66. Lo YMD, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AMZ, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. Am J Hum Genet 1999; 64: 218–24.
67. van Wijk IJ, de Hoon AC, Jurhawan R, Tjoa ML, Griffioen S, Mulders MA, et al. Detection of apoptotic fetal cells in plasma of pregnant women. Clin Chem 2000; 46: 729–31.
68. Poon LLM, Leung TN, Lau TK, Lo YMD. Prenatal detection of fetal Down's sydrome from maternal plasma. Lancet 2000; 356: 1819–20.
69. Bischoff FZ, Hahn S, Johnson KL, Simpson JL, Bianchi DW, Lewis DE, et al. Intact fetal cells in maternal plasma: are they really there? Lancet 2003; 361: 139–40.
70. Honda H, Miharu N, Ohashi Y, Samura O, Kinutani M, Hara T, 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.
71. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. N Engl J Med 1998; 339: 1734–8.
72. 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.

73. Holzgreve W, Ghezzi F, Di Naro E, Ganshirt D, Maymon E, Hahn S. Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia. Obstet Gynecol 1998; 91: 669–72.
74. Lo YM, Leung TN, Tein MS, Sargent IL, Zhang J, Lau TK, et al. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. Clin Chem 1999; 45: 184–8.
75. Zhong XY, Laivuori H, Livingston JC, Ylikorkala O, Sibai BM, Holzgreve W, 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.
76. Swinkels DW, de Kok JB, Hendriks JC, Wiegerinck E, Zusterzeel PL, Steegers EA. 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: 650–3.
77. Leung TN, Zhang J, Lau TK, Chan LY, Lo YM. Increased maternal plasma fetal DNA concentrations in women who eventually develop preeclampsia. Clin Chem 2001; 47: 137–9.
78. Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. The levels of circulatory cell free fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2002; 21: 77–83.
79. Leung TN, Zhang J, Lau TK, Hjelm NM, Lo YM. Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour. Lancet 1998; 352: 1904–5.
80. Sekizawa A, Jimbo M, Saito H, Iwasaki M, Sugito Y, Yukimoto Y, et al. Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta. Clin Chem 2002; 48: 353–4.
81. Lo YM, Lau TK, Zhang J, Leung TN, Chang AM, Hjelm NM, et al. Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. Clin Chem 1999; 45: 1747–51.
82. Zhong XY, Burk MR, Troeger C, Jackson LR, Holzgreve W, Hahn S. Fetal DNA in maternal plasma is elevated in pregnancies with aneuploid fetuses. Prenat Diagn 2000; 20: 795–8.
83. Farina A, LeShane ES, Lambert Messerlian GM, Canick JA, Lee T, Neveux LM, 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.
84. Tang NL, Leung TN, Zhang J, Lau TK, Lo YM. Detection of fetal-derived paternally inherited X-chromosome polymorphisms in maternal plasma. Clin Chem 1999; 45: 2033–5.
85. Pertl B, Sekizawa A, Samura O, Orescovic I, Rahaim PT, Bianchi DW. Detection of male and female fetal DNA in maternal plasma by multiplex fluorescent polymerase chain reaction amplification of short tandem repeats. Hum Genet 2000; 106: 45–9.
86. Costa JM, Benachi A, Olivi M, Dumez Y, Vidaud M, Gautier E. Fetal expressed gene analysis in maternal blood: a new tool for noninvasive study of the fetus. Clin Chem 2003; 49: 981–3.
87. Oudejans CB, Go AT, Visser A, Mulders MA, Westerman BA, Blankenstein MA, et al. Detection of chromosome 21-encoded mRNA of placental origin in maternal plasma. Clin Chem 2003; 49: 1445–9.
88. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, Elias S, Holzgreve W, Evans MI, et al. Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. Prenat Diagn 2002; 22: 609–15.

ao. Univ.-Prof. Dr. med. Peter Sedlmayr

Medizinstudium und Facharztausbildungen in Innerer Medizin, medizinischer und chemischer Labordiagnostik und Immunologie an der Karl-Franzens-Universität Graz. 1996 Habilitation. Ab 1996 am Institut für Histologie und Embryologie in Graz tätig. Post-Doc am Pittsburgh Cancer Institute (Prof. T. L. Whiteside). Projektleiter und Mitantragsteller von Forschungsprojekten von FWF, ÖNB und der Kamillo-Eisner-Stiftung, Partner im Exzellenz-Netzwerk (6. Rahmenprogramm der EU) „Special Non-Invasive Advances in Fetal and Neonatal Evaluation (SAFE)".

Dr. med. Georg Hutterer

Medizinstudium in Graz. Promotion: 10/2001. Seitdem kontinuierliche wissenschaftliche Tätigkeit an der Geburtshilflich-Gynäkologischen Universitätsklinik in Graz; derzeitiger Schwerpunkt: Fetale DNA im maternalen Plasma als Marker für Schwangerschaftskomplikationen. Absolvierung der Turnusärztlichen Ausbildung an der Chirurgischen Abteilung des LKH-Graz-West (Prim. Prof. Steindorfer).

ao. Univ.-Prof. Dr. med. Barbara Pertl

Medizinstudium und Facharztausbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Karl-Franzens-Universität Graz, Spezialisierung in Geburtshilfe und Pränataldiagnostik, Habilitation 2000, Thema: Molekularbiologischer Schnelltest zur pränatalen Diagnose der häufigsten autosomalen Chromosomenanomalien. Forschungsaufenthalte in London (Prof. M. Adinolfi) und in Boston (Prof. D. W. Bianchi), Projektleitung und Mitantragstellerin an Forschungsprojekten des FWF, ÖNB, Fulbright, Partner im Exzellenz-Netzwerk (6. Rahmenprogramm der EU) „Special Non-Invasive Advances in Fetal and Neonatal Evaluation (SAFE)".

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

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**