

Bestimmung fetaler Blutgruppenmerkmale aus mütterlichem Plasma bei Schwangerschaften mit bekannten Antikörpern

Zusammenfassung

Die nichtinvasive *RHD*-Genotypisierung des Feten aus dem Blut der Schwangeren ist seit längerem als Routineverfahren validiert und wurde in 2021 als Entscheidungshilfe zur gezielten D-Prophylaxe in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommen. Im Vergleich mit dieser Diagnostik stellt die molekularbiologische Bestimmung fetaler Blutgruppenmerkmale bei Schwangerschaften mit bekannten Antikörpern eine besondere Herausforderung dar. Bedingt durch die sehr geringe Menge an fetaler DNA in der Frühschwangerschaft, sind eine hohe Sensitivität des Untersuchungsansatzes und bei Vorliegen eines negativen Ergebnisses eine verlässliche Kontrolle für das Vorhandensein fetaler DNA erforderlich.

Summary

Prenatal fetal *RHD* genotyping from maternal blood samples has been established for reliable routine diagnosis to target anti-D prophylaxis. In pregnancies with known blood group antibodies, the determination of the fetal genotype should be performed as early as possible. Fetal blood group genotyping at an early stage of pregnancy has to deal with a very low amount of fetal DNA and thus requires a method with high sensitivity. In addition, positive controls for the amplification of fetal DNA are necessary to avoid false-negative results.

EINLEITUNG

Eine Blutgruppenunverträglichkeit zwischen einer Schwangeren und dem ungeborenen Kind kann zu einem Morbus Haemolyticus Neonatorum (MHN) führen und damit lebensbedrohliche Komplikationen für den Feten auslösen. Das bekannteste Beispiel ist eine auf dem RhD-Antigen beruhende feto-maternale Inkompatibilität. Zur Verhinderung einer RhD-bedingten Unverträglichkeit wurde bereits vor mehr als 50 Jahren die D-Prophylaxe eingeführt, in Europa erstmalig appliziert an der Züricher Universitäts-Frauenklinik. In den folgenden Jahren wurden allen RhD-negativen Schwangeren (ca. 60 % aller Schwangerschaften¹) eine D-Prophylaxe in der 24.–27. Schwangerschaftswoche verabreicht, unabhängig davon, ob der Fetus RhD-positiv oder -negativ ist. Diese gezielte Verabreichung der D-Prophylaxe ist mit der Einführung der nicht-invasiven fetalen *RHD*-Genotypisierung durch die Möglichkeit einer gezielten Behandlung abgelöst worden^{2,3}.

Prinzipiell ist eine feto-maternale Inkompatibilität für jedes Blutgruppensystem denkbar. Bedrohliche Verläufe mit Ödemen und Aszitesbildung sowie Pleura- und Perikardergüssen, sind bisher für sechs Blutgruppensysteme beschrieben⁴. Am häufigsten betrifft die Inkompatibilität das Rh-System (RhD einschließlich RhCc und RHEe),

gefolgt von Kell, Duffy, Colton, Diego und dem MNS-System. Aufgrund der Struktur der entsprechenden Blutgruppenproteine lassen sich zwei Gruppen unterscheiden: Die Proteine, die Rh, Diego, Colton und Duffy Antigene tragen, durchqueren mehrfach und mäanderförmig die Zellmembran, während die Proteine des MNS- und Kell-Systems die Zellmembran nur einmal passieren (**Abb. 1**).

Ein Zusammenhang zwischen der Proteinkonfiguration in der Membran und der Schwere einer feto-maternalen Inkompatibilität konnte bisher nicht hergestellt werden. Eine der D-Prophylaxe vergleichbare Behandlung ist für Unverträglichkeiten im Zusammenhang mit den oben genannten Blutgruppensystemen bisher nicht verfügbar. Eine Ausnahme bildet das Kell-System, das nach RhD die zweithäufigste Ursache für eine feto-maternale Inkompatibilität dargestellt. Unter der Studiennummer Clinicaltrials.gov NCT03842189 wird die Wirksamkeit zur Gabe eines monoklonalen Antikörpers (M281) geprüft⁶, der den Transfer von anti-RhD und / oder anti-Kell-Antikörpern in die Plazenta blockieren soll. Ein erfolgreicher Abschluss dieser Studie wäre insbesondere für Schwangerschaften mit einem anti-Kell-Antikörper von Bedeutung, da sich diese Konstellation nicht nur in einem beschleunigten Abbau der kindlichen Erythrozyten darstellt, sondern es zusätzlich zu einer gestörten Neubildung und dadurch zu einer fulminanten Entwicklung des MHN kommen kann⁷.

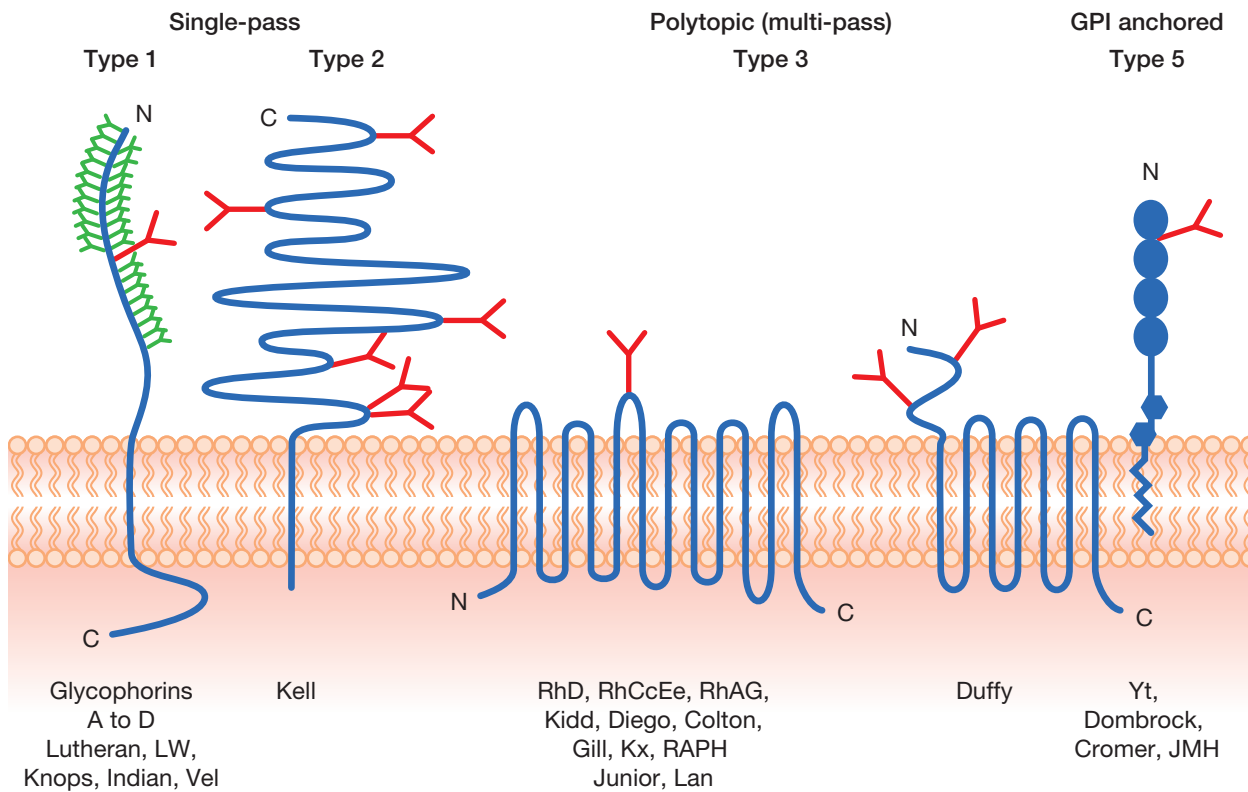


Abbildung 1: Topologie der Blutgruppenproteine⁵

ANTIKÖRPER IN DER SCHWANGERSCHAFT

Durch den Übertritt fetaler Zellen in den mütterlichen Kreislauf kann das Immunsystem der Schwangeren gegen kindliche Merkmale sensibilisiert werden, die der Schwangeren selbst fehlen. Überwinden die maternalen Antikörper die Plazentaschranke, so können die mit Antikörpern beladenen kindlichen Zellen beschleunigt im retikuloendothelialen System eliminiert werden. Wie in

Tabelle 1 dargestellt, unterscheiden sich Häufigkeit und Stärke der Antikörper in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Blutgruppensystem deutlich (nicht-publizierte Auswertung von mehr als 1.000 Schwangerschaften aus der gesamten Bundesrepublik).

Die Bestimmung des Antikörpertiters kann mit unterschiedlichen Ansätzen erfolgen. Unabhängig von der Untersuchungsmethode (z. B. Röhrchen-Agglutination oder Gelkartensystem) ist die gleichzeitige Untersuchung

Antikörper	primärer Antikörper (%)	maximaler Titer (Röhrchen-Agglutinations-Test)	zusätzliche Antikörper (in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit)
anti-D	70	65536	anti-C, anti-E+K, anti-C+K, anti-c
anti-K	13	16384	anti-C, anti-S
anti-E	12	1024	anti-c, anti-c+S, anti-K, -M, -S, -JK(a)
anti-c	9	2048	anti-E, -K, -S, -Fy(a)
anti-S	3	16	./.
anti-M	2	16	./.
anti-Fy, anti-Co, anti-Di	< 1	≤ 2	./.

Tabelle 1: Verteilung der Blutgruppensysteme bei Antikörpern in der Schwangerschaft

einer Referenzprobe (= Aliquot aus der ersten Untersuchung) unabdingbar. Wird auf diesen Parallelansatz verzichtet, so besteht die Gefahr, dass ein plötzlicher Anstieg des Antikörpertiters nicht bemerkt wird. Ein Beispiel für einen anti-Kell-Antikörpertiter-Verlauf ist in **Tabelle 2** dargestellt: Würde nur der Titer der jeweils aktuellen Probe im Verlauf der Schwangerschaftswochen (SSW) betrachtet, so kann der Anstieg in der 24. SSW leicht übersehen werden.

SSW*	anti-K aktuelle Probe	anti-K Vergleichs- probe	Titer- anstieg (ja / nein)
10	8192	./.	nein
16	4096	4096	nein
18	8192	8192	nein
20	4096	4096	nein
22	4096	4096	nein
24	8192	2048	ja
26	16384	2048	ja
28	8192	4096	nein [§]
30	16384	8192	nein

* Schwangerschaftswoche § intrauterine Transfusion

Tabelle 2: Verlauf eines anti-Kell Antikörpers in einer Schwangerschaft mit einem K-positivem Feten

Durch das Mitführen der Referenzprobe ist schnell ersichtlich, dass die chargenabhängige Reaktivität der Testseren zu diesem Zeitpunkt stärker ist als bei den vorangegangenen Untersuchungen. Noch deutlicher werden die Verläufe, wenn neben dem Antikörpertiter noch der Quotient aus aktueller Probe und Vergleichsprobe angegeben wird. Im Beispiel des anti-Kell-Antikörpers wären die Quotienten bis zur 22. SSW jeweils 1 und verzeichnen einen Anstieg in der 24. SSW auf einen Wert von 4 bzw. 5 in der 26. SSW.

MOLEKULARE GRUNDLAGEN DER MHN-RELEVANTEN BLUTGRUPPENSYSTEME

Die Struktur der RH-Gene und die sich daraus ergebenden diagnostischen Möglichkeiten wurden bereits im ersten Teil dieses Beitrags zum Nachweis fetaler Blutgruppen aus dem Blut der Mutter beschrieben³. Im Unterschied zum *RHD*-System unterscheiden sich die Allele der anderen MHN-relevanten Blutgruppen nur durch eine Punktmutation, die entsprechend zum Austausch einer

einigen Aminosäure führt. Die sich daraus ergebenden Anforderungen an eine fetale Genotypisierung sollen im Folgenden am *KEL*-Gen erläutert werden.

Das *KEL*-Gen, lokalisiert auf Chromosom 7, umfasst 19 codierende Bereiche (**Abb. 2**). Im Exon 6 des Gens findet sich an Position 578 entweder das Nukleotid „T“ (Genotyp *KEL*01*, Phänotyp K+k-) oder ein „C“ (Genotyp *KEL*02*, Phänotyp K-k+). Auf Proteinebene findet sich dementsprechend an Position 193 entweder die Aminosäure Methionin (K) oder Threonin (k). Für einen Nachweis des entsprechenden Genotyps mittels real-time PCR besteht daher die Möglichkeit a) sequenz-spezifische Primer und dementsprechend eine nicht-spezifische fluoreszenzmarkierte Sonde einzusetzen oder b) eine unspezifische Amplifikation in Kombination mit einer *KEL*01/02*-spezifischen Sonde durchzuführen.

Eine ähnliche Situation findet sich bei den Blutgruppensystemen Colton und Diego. Der *CO*A*-Genotyp (*AQP1*-Gen) unterscheidet sich vom *CO*B*-Genotyp nur durch das Nukleotid an Position 134 („C“ oder „T“) und das *DI*A* (*SLC4A1*-Gen) weist im Exon 19 ein „T“ auf, während ein „C“ an dieser Position den *DI*B*-Genotypen charakterisiert.

Eine besondere Herausforderung für die Diagnostik stellen die MNS- und RhCE-Blutgruppen dar, da bei beiden Systemen homologe Gene vorhanden sind. **Abbildung 3** zeigt exemplarisch die Situation für das Exon 2 im RH-System: Das Nukleotid an Position 307 dient der Unterscheidung zwischen dem *RHC*- und *RHc*-Genotyp⁸.

Durch die Homologie des *RHD*- und *RHCE*-Gens sind Nukleotid 307 und alle weiteren Positionen im Exon 2 des *RHD*-Gens identisch mit dem *RHC*. Eine eindeutige Zuordnung der PCR-Produkte für die zuverlässige *RHC*-Genotypisierung gelingt nur, wenn die dem Exon 2 benachbarten Intron-Bereiche bei der Amplifikation eingeschlossen werden (**Abb. 3**). Die Nukleotidposition 676 im *RHCE*-Gen ist charakteristisch für den *RHE/e*-Polymorphismus, hier ist das *RHE*-spezifische Nukleotid identisch mit der *RHD*-Sequenz (die weiteren Positionen im Exon 5 allerdings nicht). Noch etwas unübersichtlicher ist die Situation bei der MNS-Blutgruppe, bei der die Glycophorine A (M/N), B (S/s) und E beachtet werden müssen.

BESTIMMUNG DER FETALEN BLUTGRUPPE AUS DEM BLUT DER MUTTER

Bereits 1997 beschrieben Lo und Mitarbeiter das Vorhandensein von freier fetaler DNA im Plasma bzw. Serum

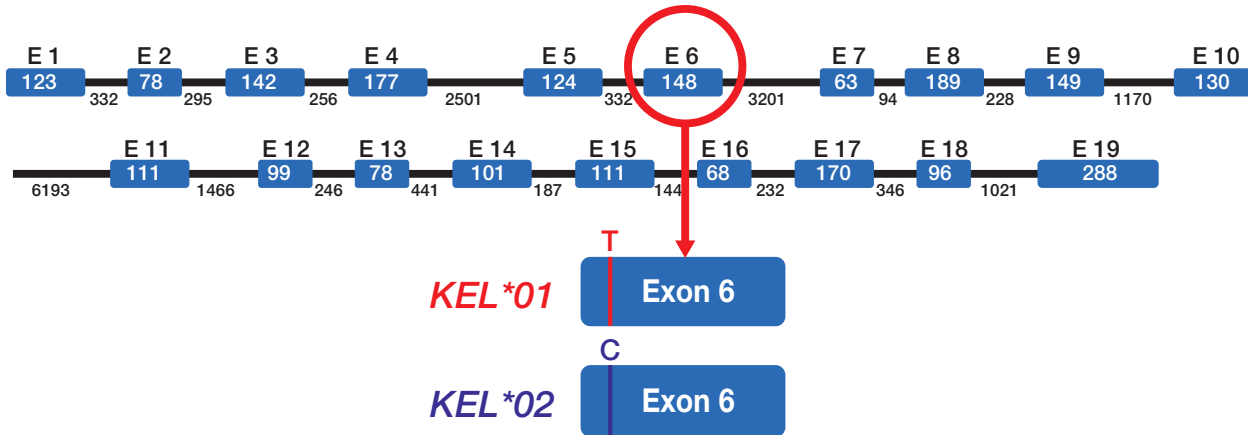
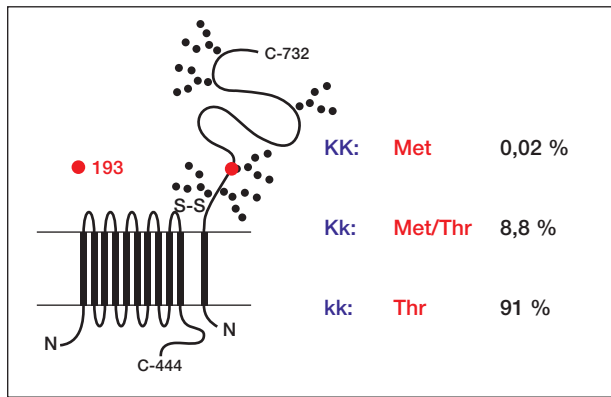


Abbildung 2: Schematische Darstellung des *KEL*-Gens und die Anordnung des Proteins in der Erythrozytenmembran. Exon 1 kodiert für das kurze N-terminale Ende, die Exone 2+3 für den zytosplasmatischen / transmembranen Bereich des Proteins und die lange, extrazelluläre Domäne des Proteins wird durch die Exone 4–19 kodiert.

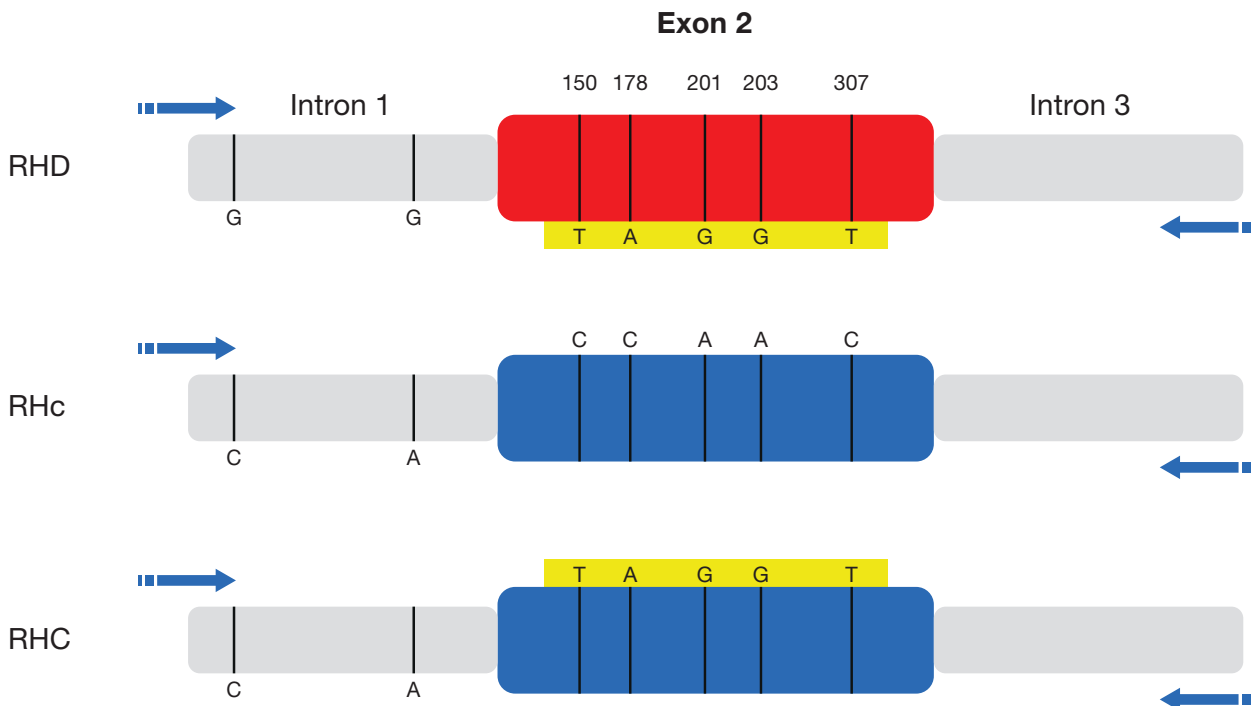


Abbildung 3: Homologie des *RHD*- und *RHCE*-Gens im Exon 2

von Schwangeren⁹. Die Untersuchung der zellfreien DNA bietet daher eine attraktive Alternative zu den invasiven Techniken wie Amniozentese, Chorionzottenbiopsie und Cordozentese. Basierend auf einer großen Anzahl von Studien zur nicht-invasiven fetalen *RHD*-Genotypisierung, wurden die Mutterschaftsrichtlinien zum Juli 2021 dahingehend geändert, dass diese Technik als begleitendes Instrument eingesetzt werden kann, um zu beurteilen, ob eine D-Prophylaxe notwendig ist.

Die individuelle Fragestellung bei dem Einsatz der fetalen Genotypisierung aus dem Blut der Mutter spielt für die Anforderungen an die anzuwendende Methodik eine entscheidende Rolle. Während die Entscheidung zur D-Prophylaxe in der 24.–27. Schwangerschaftswoche erfolgt, erfordert die Diagnostik einer feto-maternalen Inkompatibilität eine möglichst frühzeitige Identifizierung des kindlichen Genotyps. Weiterführende Untersuchungen von Lo et al. konnten zeigen, dass der Anteil freier fetaler DNA im Blut der Schwangeren mit dem Gestationsalter ansteigt¹⁰. In der frühen Schwangerschaft (10. SSW) steht nur sehr wenig freie fetale DNA zur Verfügung. Entsprechend erfordert die Genotypisierung im frühesten Stadium der Schwangerschaft eine sehr sensitive Untersuchungsmethode und bei einem negativen Testergebnis, einen Einsatz interner Kontrollen für das Vorhandensein freier fetaler DNA.

METHODEN

In einem Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde der nicht-invasiven Bestimmung des fetalen *RHD* als begleitendes Instrument zur Gabe einer D-Prophylaxe eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität bestätigt¹¹. Diese Bewertung beruhte auf der Auswertung zahlreicher Studien, deren Ergebnisse ausschließlich mit einer real-time PCR generiert wurden. Das Prinzip dieser Methode ist denkbar einfach, das PCR-Produkt wird mit Hilfe einer fluoreszenzmarkierten Sonde direkt detektiert. Während der Amplifikation steigt die Signalstärke des Sondenfarbstoffes in Abhängigkeit von der Akkumulation des PCR-Produktes an. Wird gleichzeitig eine weitere Fluoreszenzfarbe in einem Multiplex-Ansatz genutzt, so kann ein weiteres Gensegment detektiert werden (z. B. eine Y-spezifische interne Kontrolle). Dieses Testsystem ist prinzipiell für den Nachweis aller MHN-relevanten Blutgruppensysteme nutzbar^{12–16}.

Untersuchungen in der Frühschwangerschaft erfordern eine höhere Sensitivität der real-time PCR im Vergleich zu

Untersuchungen in der 24.–27. Schwangerschaftswoche. Die Validierung der nicht-invasiven fetalen *RHD*-Genotypisierung als begleitendes Instrument der D-Prophylaxe sieht die Untersuchung von 100 Proben in einem Entnahmezeitraum von 10.–29. SSW vor¹⁷, die erforderliche Anzahl der Proben aus der Frühschwangerschaft ist dabei nicht definiert. Bei einer Anwendung dieser Methode in der frühen Schwangerschaft ist die Reproduzierbarkeit positiver Reaktionen, die aufgrund der geringen Konzentration fetaler DNA sehr schwach ausfallen können und die Absicherung negativer Testergebnisse von enormer Bedeutung. Falsch-positive Ergebnisse führen neben der Beunruhigung der Schwangeren zu einer nicht notwendigen engmaschigen Kontrolle des Antikörpertiters. Ein falsch-negatives Ergebnis könnte im schlechtesten Fall zu einem nicht erkannten Antikörpertiter-Anstieg führen, einhergehend mit einer zu spät erkannten Hämolyse der fetalen Zellen.

Eine Weiterentwicklung der real-time PCR stellt die droplet PCR (dPCR) dar, bei der ein PCR-Mix auf viele Einzelreaktionen verteilt wird und damit einhergehend eine direkte Quantifizierbarkeit und erhöhte Sensitivität bietet^{18,19}. Je nach Anbieter benötigen die dPCR-Systeme zusätzliche Materialien (Chip oder Droplet Generator), die zu nicht unerheblichen Zusatzkosten dieser sehr eleganten Methodik führen. Ein interessanter Ansatz ist das Next Generation Sequencing (NGS), eine Anwendung die zunehmend an Bedeutung in der fetalen Genotypisierung aus dem Blut der Mutter gewinnt^{20,21}. Im Vergleich zu einer real-time PCR sind allerdings auch bei diesem Ansatz die Kosten deutlich höher, einhergehend mit einem hohen Aufwand bei der Probenaufbereitung.

INTERNE KONTROLLEN

Die Daten des Bundesamtes für Statistik²² weisen für das Jahr 2020 insgesamt 709.431 Geburten aus, 364.721 Neugeborene waren männlichen Geschlechts (51,4 %). Basierend auf der Annahme, dass sich diese Verteilung bei Risikoschwangerschaften mit einer Blutgruppenunverträglichkeit widerspiegelt, wäre eine interne Kontrolle auf Basis Y-spezifischer Sequenzen (z. B. *Y-AMEL*) in der Hälfte der Untersuchungen erfolgreich. Proben, die für das fragile Blutgruppensystem und Y-spezifische Sequenzen negativ sind, können nur durch weitere Untersuchungen interpretiert werden (**Abb. 4**).

Die Implementierung einer geschlechtsunabhängigen internen Kontrolle bei weiblichen Feten ist ungleich schwieriger. Bei der Auswahl eines geeigneten Markers sollte beachtet werden, dass a) die Reaktion von interner

Ergebnis der real-time PCR

Bewertung

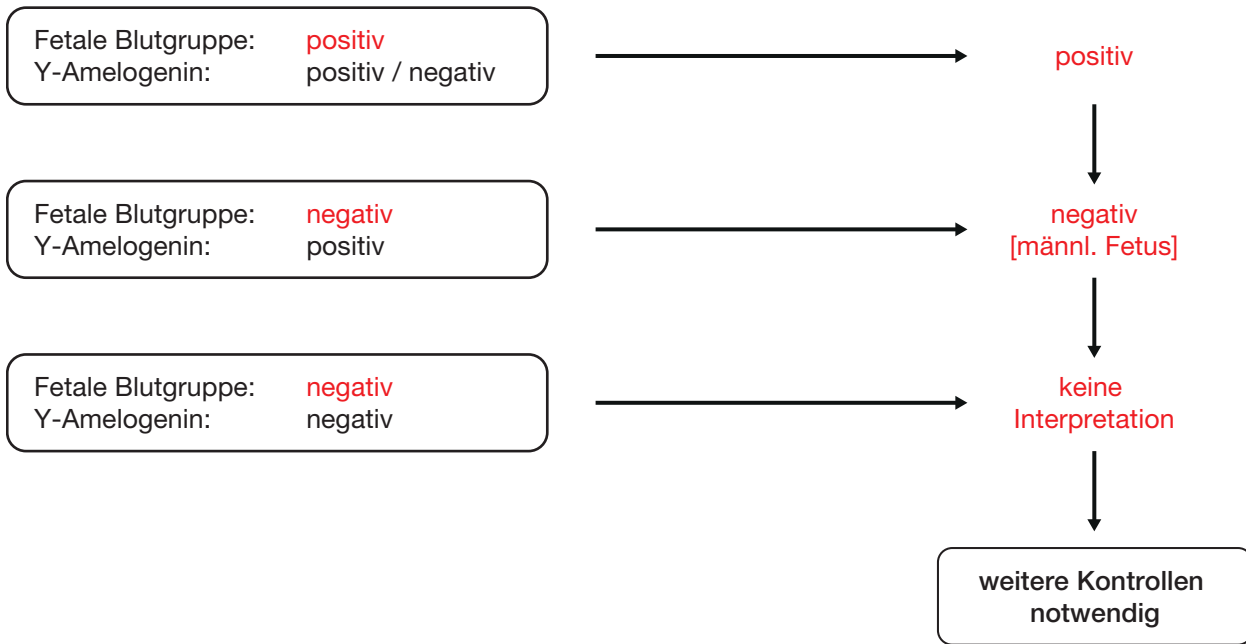


Abbildung 4: Interpretationsschema für eine fetale Genotypisierung unter Einbeziehung einer Y-spezifischen internen Kontrolle

Kontrolle und blutgruppenspezifischer Sequenz in einem Reaktionsgefäß stattfindet, b) die Amplifikate kürzer als 150 Basenpaare (bp) gewählt werden, da die fetale DNA stark fragmentiert vorliegt und c) es sich um einen möglichst universellen Marker handelt, ohne dass eine paternale Blutprobe notwendig ist.

STR-Marker (Short Tandem Repeats), die bei Abstammungsbegutachtungen eingesetzt werden und daher eine hohe Ausschlusskraft haben, würden die Anforderungen weitestgehend erfüllen. Einschränkend ist hier das Auftreten von Allelen, deren Amplifikate länger als 150 bp sind und daher ein Problem mit der fragmentierten fetalen DNA darstellen. Auch die unterschiedliche Größe der PCR-Produkte kann die Standardisierung des PCR-Nachweises erschweren, falls sich das mütterliche und väterliche Allel um mehr als 100 Basenpaare unterscheiden.

Eine andere Möglichkeit sind Insertions-Deletions-Polymorphismen, die ebenfalls als interne Kontrolle genutzt werden können²³. Hier fehlen zurzeit noch Informationen über die Ausschlusskraft, die einen Hinweis auf die Anzahl der zu untersuchenden Polymorphismen für den Nachweis auf das Vorhandensein freier fetaler DNA gibt.

Die Methode der Wahl ist sicherlich der Nachweis von Einzelmutationen, von denen mehr 664.000 bekannt sind und inklusive der Frequenzen für verschiedene Populati-

onen in der Allele frequency database (ALFRED) hinterlegt sind²⁴. Sanchez und Kollegen²⁵ beschrieben 2006 einen Assay mit 52 verschiedenen Polymorphismen für den Einsatz in der Forensik und Abstammungsbegutachtung. Da speziell bei forensischen Proben stark fragmentierte DNA untersucht wird, wählten die Autoren Amplifikate in einer Größe von 59 bis 115 bp. Daher eignet sich dieser Ansatz ausgezeichnet als Instrument für den Nachweis freier fetaler DNA bei weiblichen, negativen Feten²⁶. Der Nachweis wird als Minisequenzierung (single base extension) durchgeführt und beruht auf der finalen Bindung eines fluoreszenzmarkierten Nukleotids. Bei diesem Ansatz wird die DNA aus mütterlichen Leukozyten mit der DNA aus dem Plasma hinsichtlich der SNV-Verteilung (Single Nucleotide Variation) verglichen, ohne dass eine paternale DNA-Probe nötig ist (Abb. 5).

FEHLERMÖGLICHKEITEN

Die nicht-invasive fetale Genotypisierung aus maternalem Blut zur Erkennung einer Risikoschwangerschaft, beruht auf dem Nachweis eines Blutgruppenmerkmals beim Kind, das die Mutter nicht besitzt.

In nahezu allen Blutgruppensystemen sind Varianten bekannt, die phänotypisch negativ sind, aber einen positiven Genotyp aufweisen (Null-Allele). Für das RH-System

tem sind mehr als 90 Varianten eines Null-Allels beschrieben, aber auch das *KEL*-Gen als zweithäufigste Ursache eines MHN zeigt mehr als 60 verschiedene, nicht exprimierte Genvarianten. Null-Allele beruhen auf Hybridgenen, Deletionen / Insertionen sowie missense-, nonsense- und splice-site Mutationen. Ein Null-Allel bei der Mutter liefert bei der real-time PCR zur Genotypisierung eine stark positive Reaktion für das fragliche Blutgruppensystem. Um die naheliegende Fehlinterpretation im Sinne eines positiven fetalen Genotyps zu vermeiden, ist es sinnvoll, DNA aus mütterlichen Leukozyten in jedem Test zum Ausschluß eines Null-Allels mitzuführen.

Eine andere bislang ebenfalls seltene Konstellation mit dem Risiko einer Fehlinterpretation reproduzierbarer Befunde verdeutlicht folgender Fall.

FALLBESCHREIBUNG

Die Blutprobe einer 43-jährigen, serologisch K-negativen Schwangeren (dreijährige Zwillinge aus der 1. Schwangerschaft) wurde für eine fetale *KEL*01*-Genotypisierung eingesandt. Zu diesem Zeitpunkt war ein anti-Kell-Antikörper mit einem Titer von 1024 nachweisbar. Eine Blutprobe des Putativvaters stand ebenfalls zur Verfügung (serologischer Vorbefund: K-k+) und wurde zum Ausschluss eines Null-Allels ebenfalls untersucht. In Teil A der **Abbildung 6** ist das Ergebnis der real-time PCR dargestellt.

Erstaunlicherweise zeigt diese Untersuchung einen positiven *KEL*01*-Genotyp für den Feten, war aber negativ für beide Elternteile. Um eine falsch positive Reaktion auszuschließen, wurden die Extraktion der Plasma-DNA und die PCR wiederholt. Das Ergebnis war reproduzierbar

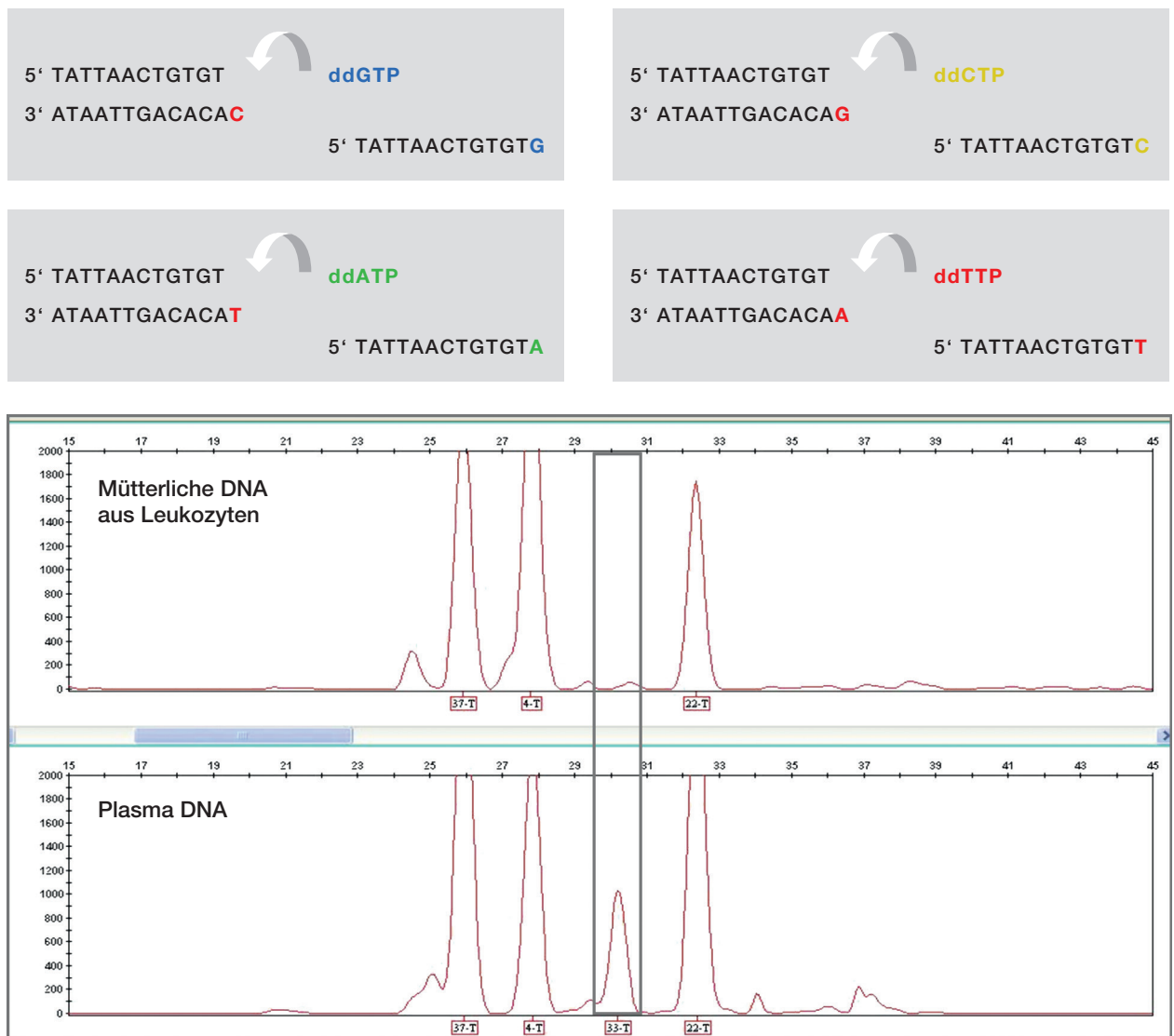
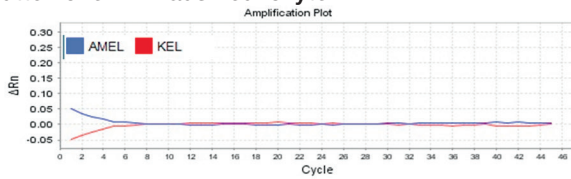


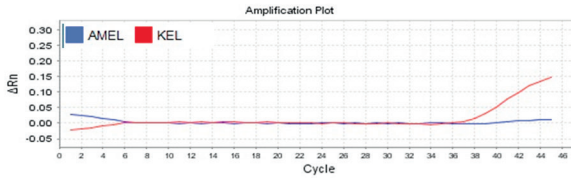
Abbildung 5: Schematische Darstellung zum Prinzip einer Minisequenzierung und exemplarischer Vergleich der Reaktionsmuster von DNA aus Plasma und mütterlichen Leukozyten.

A: real-time PCR zur fetalen Genotypisierung

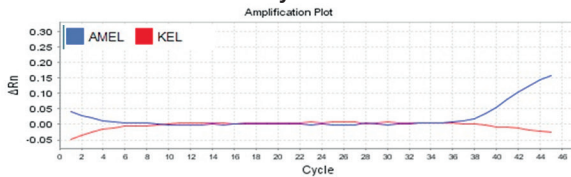
Mütterliche DNA aus Leukozyten



Plasma DNA



Väterliche DNA aus Leukozyten



Ergebnis

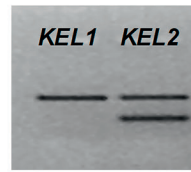
KEL1 **negativ**
Y-AMEL **negativ**

KEL1 **positiv**
Y-AMEL **negativ**

KEL1 **negativ**
Y-AMEL **positiv**

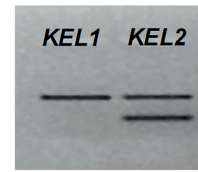
B: SSP-PCR mit genomischer DNA

Mutter



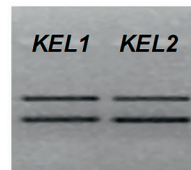
KEL2 / KEL2

Vater



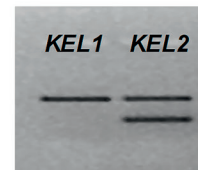
KEL2 / KEL2

Zwilling 1



KEL1 / KEL2

Zwilling 2



KEL2 / KEL2

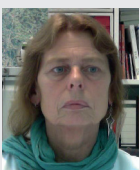
Abbildung 6: Ergebnis einer Schwangerschaft mit anti-Kell-Antikörper für A: fetale Genotypisierung aus dem Blut der Schwangeren und B: SSP-PCR der Eltern und Geschwister

und ein Zweifel an der Vaterschaft konnte durch ein vertrauliches Gespräch des Gynäkologen mit der Schwangeren ausgeschlossen werden. Für eine weitere Abklärung wurde DNA aus Wangenschleimhautabstrichen der dreijährigen Zwillinge untersucht. Überraschenderweise zeigte Zwilling 1 ebenfalls einen positiven *KEL*01*-Genotyp, Zwilling 2 war negativ (**Abb. 6B**) und das Ergebnis der Eltern wurde auch bei dieser Untersuchung bestätigt. Letztendlich konnte ein erneutes Gespräch des Gynäkologen mit der Schwangeren die diskrepanten Ergebnisse erklären. Beide Schwangerschaften beruhten auf einer

Eizellspende der gleichen *KEL*01*-positiven Spenderin im europäischen Ausland, d. h. in diesem speziellen Fall war die Schwangere nicht die biologische Mutter.

Dieses außergewöhnliche Beispiel aus unserer Praxis verdeutlicht einmal mehr, dass eine valide Interpretation von Genotypisierungsergebnissen zusätzlich zur zuverlässigen Probennahme und kompetenten Typisierung eine sorgfältige Schwangerschaftsanamnese voraussetzt, um die erhobenen Befunde valide interpretieren zu können.

Die Autoren



Dr. rer. nat. Andrea Döscher
Laborleitung Forschung und Entwicklung,
Institut Bremen-Oldenburg,
DRK-Blutspendedienst NSTOB gemeinnützige GmbH
Andrea.Doescher@bsd-nstob.de



Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller
Facharzt für Transfusionsmedizin,
Facharzt für Pharmakologie
thmyorck@gmx.net

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de