

FOCUS

Therapeutische Möglichkeiten der Pränatalmedizin

Stefan RIEDL

ZUSAMMENFASSUNG

Die Zahl pränatal diagnostizierbarer Krankheiten steigt mit der Erforschung des menschlichen Genoms ständig an; Behandlungsmöglichkeiten beschränken sich bisher auf wenige Krankheiten. Erkenntnisse aus pränatalen Verlaufsbeobachtungen sowie früherer Nachweis helfen bei der Erstellung optimaler Therapiekonzepte. Einige Krankheiten werden bereits intrauterin einer medikamentösen oder chirurgischen Behandlung zugeführt. Wirksame Blutspiegel von Medikamenten werden erzielt durch Verabreichung an die Mutter, über die Amnionflüssigkeit oder direkt an das Kind via Nabelgefäße, über die außerdem die Gabe von Bluttransfusionen erfolgt. Trotz wachsender Zurückhaltung steht bei der chirurgischen Therapie die Anlage von Drainagen und Shunts zur Ableitung abnormer Flüssigkeitsansammlungen gegenüber uteruseröffnenden Eingriffen im Vordergrund. Abschließend werden auch jüngste Entwicklungen wie fetoskopische Chirurgie, Plazentachirurgie und die Transplantation hämatopoietischer Stammzellen dargestellt und ihr künftiger Einsatz diskutiert.

Stichwörter: Pränatale Therapie, fetale Chirurgie, medikamentöse Fetaltherapie

ABSTRACT

The number of prenatally diagnosable diseases is steadily increasing together with the analysis of the human genom; possibilities of therapy are confined to few diseases so far. Findings from prenatal follow-up and early diagnosis contribute to optimize plans of treatment. Some diseases can already be treated in utero, either with drugs or surgically. Effective blood levels of drugs can be achieved by administration to the mother, via amniotic fluid or directly to the child by way of the umbilical vessels which also serve to administer blood transfusions. In the field of fetal surgery the drainage of abnormal fluid accumulations by means of nonvascular needle and shunt placement is predominating over open surgery with hysterotomy despite increasing caution. This paper also reviews recent advances as fetoscopic surgery, placental surgery and in utero transplantation of hematopoietic stem cells and possible future applications are discussed.

key words: prenatal therapy, fetal surgery, fetal drug therapy

Anschrift des Autors: Dr. Stefan Riedl, Sommarugasse 3/9, A-1180 Wien

Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

AGS	Adrenogenitales Syndrom	PD	Prenatal diagnosis
GvHD	Graft-versus-host disease	PUBS	Percutaneous umbilical blood sampling
HLA	Human leukocyte antigen	RDS	Respiratory distress syndrome
HSC	Hematopoietic stem cells	RFLP	Restricted fragment length polymorphism
IUGR	Intrauterine growth retardation	SS	Schwangerschaft
IUT	Intrauterine Therapie	SSW	Schwangerschaftswoche
NNR	Nebennierenrinde	TTTS	twin-twin transfusion syndrome
PCR	Polymerase chain reaction	US	Ultraschall

EINLEITUNG

Auf keinem anderen Gebiet der Medizin besteht ein ähnlich großes Mißverhältnis zwischen Möglichkeiten des Krankheitsnachweises und therapeutischer Intervention wie in der Pränatalmedizin. Zu einem Großteil liegt dies an der Natur der diagnostizierbaren Krankheiten, bei denen es sich oft um schwerwiegende, auch postnatal nicht korrigierbare oder letale Anomalien, zumeist genetisch bedingt, handelt. Aus diesem Grund besteht in vielen Fällen die „Therapie“ aus dem Angebot eines Schwangerschaftsabbruchs, der entweder medikamentös induziert oder chirurgisch durchgeführt werden kann^{1,4}. Dennoch konnten einige Fortschritte in der intrauterinen Therapie (IUT) des Feten erzielt werden. War die Indikation für IUT längere Zeit im wesentlichen auf mütterliche Infektionen, die Induktion der fetalen Lungenreifung, fetale Arrhythmien, Transfusionen bei Rhesus-Inkompatibilität und chirurgische Punktionen konzentriert, so wird sie durch die Entwicklung der fetoskopischen Chirurgie, die Erprobung der Behandlung mit hämatopoietischen Stammzellen und die Aussicht auf pränatale Gentherapie um einige Krankheiten erweitert werden^{5,6}. Nach der pränatalen Diagnose (PD) einer Erkrankung ergeben sich drei Möglichkeiten einer Therapie:

1. Behandlung nach der Entbindung am Termin
2. Behandlung nach vorzeitiger Entbindung (ab der 32.SSW)
3. intrauterine Therapie.

Als Leitlinien für eine sinnvolle IUT gelten der Nachweis einer Einlingsschwangerschaft (da das Risiko für einen Zwilling nicht abschätzbar ist), der Ausschluß von schweren Begleit anomalies (infauste Prognose des Kindes), die Unmöglichkeit einer Entbindung zum PD-Zeitpunkt und die Vorausschbarkeit einer Verbesserung nach Therapie bei kleinem Risiko für Mutter und Kind⁷. Viele chirurgische Eingriffe sind durch technische Fortschritte ermöglicht worden, beschränken sich jedoch bisher auf Einzelfälle und sind weit von einem Routine-Einsatz entfernt. Gerade die Risiken für Mutter und Kind bei der uteruseröffnenden Chirurgie (vorzeitige Wehenauslösung, intrauterine Infektionen, nachfolgende Gebärfähigkeit), ziehen eine Vielzahl von rechtlichen und nicht zuletzt ethischen Problemen nach sich.

Tabelle 1: Mögliche Therapieformen⁷

medikamentös:

1. indirekt über die Mutter (transplazentar)
2. indirekt über das Fruchtwasser (intraamniotisch)
3. direkt an den Fetus (intraperitoneal, intravaskulär)
4. Kombinationen

chirurgisch:

1. Entlastungspunktionen, fetoamniotische Drainagen oder Shunts
2. uteruseröffnende Eingriffe
3. Fetoskopische Chirurgie
4. Plazentachirurgie
5. Transplantation von hämatopoietischen Stammzellen

EINSATZMÖGLICHKEITEN VON IUT

Medikamentöse Behandlung und Bluttransfusionen

Drohende Frühgeburt, Gefahr des Atemnotsyndroms

Seit längerem werden bei Gefahr einer Frühgeburt Kortikosteroide an die Mutter ab der 26. – 28. SSW verabreicht. Sie stimulieren die fetale Lunge zur Produktion von Surfactant, das die Oberflächenspannung der Lungenbläschen herabsetzt und ihren Kollaps, der zum bedrohlichen Atemnotsyndrom (respiratory distress syndrome, RDS) führt, verhindert. Die neonatale Mortalität konnte so entscheidend gesenkt werden⁷.

Rhesus-Inkompatibilität

Kommt eine Rh-negative Mutter in Kontakt mit Rh-positivem Blut (Geburt oder Abort eines Rh-positiven Kindes, Transfusionen, u.a.) und wird die dadurch induzierte Immunantwort nicht unterdrückt (Anti-D-Prophylaxe, Rh-Prophylaxe), so können die gegen Rhesus-positive Erythrozyten gerichteten Antikörper bei erneuter SS ab dem 2. Trimester die Plazenta passieren und eine hämolytische Anämie verursachen, die in schweren Fällen mit Fruchttod enden kann (Hydrops universalis). Zur Diagnose und zur Feststellung des Grades dienen der Nachweis von Anti-D-Antikörpern im mütterlichen Blut, die Bestimmung der Bilirubin/Protein-Ratio in der Amnionflüssigkeit und die Messung ihrer Extinktion bei 450 nm sowie gegebenenfalls die Blutanalyse nach Nabelschnurpunktion, damit das weitere Vorgehen entschieden werden kann^{7,9}. Ursprünglich intraperitoneal verabreicht¹⁰, können heutzutage über die Nabelvenen verabreichte Bluttransfusionen die Prognose des Kindes wesentlich verbessern. Für die eventuell notwendige Behandlung in den ersten Lebensmonaten könnte Erythropoietin, das die Blutbildung im Knochenmark stimu-

rende Hormon, zur Normalisierung der durch die Transfusionen irritierten Regelkreisläufe (hypoplastisches Knochenmark, relativ niedriges Erythropoietin) hilfreich sein¹¹. Die Intrauterine Transfusion in schweren Fällen kann auf der Basis eines Austauschs geschehen¹², meist wird jedoch die weniger aufwendige und schnellere direkte Transfusion¹³ zur Erreichung eines Hämatokrit von 40 – 50% angewendet¹⁴. Fetalen Tod nach IUT wird auf Versagen des durch die Anämie strapazierten Herzens wegen Kreislaufvolumenüberlastung zurückgeführt¹⁴. Aus diesem Grund beschäftigen sich einige Studien mit der Ermittlung von Obergrenzen: Risiko besteht bei einer Erhöhung des Nabelvenendrucks um mehr als 10 mm Hg¹⁴ bzw. einer Überschreitung der Transfusionsmenge von 20 ml/kg Körpergewicht des Kindes¹⁵.

Alloimmune Thrombozytopenie

Die Ursachen für fetale Thrombozytopenie sind vielfältig: sie können bei Krankheiten der Mutter (Präeklampsie, thrombozytopenische Purpura), Infektionen (Toxoplasmose, Zytomegalievirusinfektion, Röteln) oder als Begleitsymptom bei kindlichen Krankheiten (Chromosomenanomalien, Malformationen, intrauterine Wachstumsretardierung) vorkommen¹⁶. Im Fall der alloimmunen Thrombozytopenie produziert die Mutter Antikörper gegen ein vom Vater vererbtes Antigen der Thrombozyten, die sie zerstören. Als gefürchtete Komplikation können Hirnblutungen, letal oder mit der Folge von Dauerschäden, entweder intrauterin¹⁷ oder erst bei vaginaler Entbindung (durch Quetschung des Schädels) auftreten. Ähnlich wie bei Rh-Inkompatibilität wurde eine Substitutionstherapie klinisch erprobt¹⁸, die jedoch aufgrund der kurzen Thrombozytenlebensdauer alle 5 – 7 Tage einen invasiven Eingriff erfordert. Einen neuen Ansatz brachte die hochdosierte Immunglobulin-Therapie der Mutter¹⁹, die fallweise durch zusätzliche Kortison-Gaben modifiziert wurde^{20, 21}. Therapierefraktäre Fälle mit anhaltend niedrigen Plätt-

chenzahlen stellen die Wirksamkeit der Immunglobuline in Frage²², doch scheinen sie zumindest, auf bisher ungeklärte Weise, das kindliche Gehirn vor Blutungen zu schützen²¹.

Fetale Arrhythmien

Supraventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen sind die am häufigsten beim Fetus auftretenden Arrhythmien, die in schweren Fällen zu Hydrops durch Herzversagen führen können. Digoxin, Procainamid, Flecainamid und Amiodaron werden alleine oder kombiniert eingesetzt²³⁻²⁷. Über die Therapie der Wahl bestehen verschiedene Auffassungen, beim häufig gewählten Digoxin auch über die Form der Verabreichung im Hinblick auf Besonderheiten seiner Pharmakokinetik in der SS und des plazentaren Transfers: Die rasche Anflutung gelingt entweder direkt über die Nabelschnur, gefolgt von der Gabe der Erhaltungsdosis an die Mutter²⁷, oder über eine i.v.-Therapie der Mutter²³. Ausschließlich orale Medikation bewirkt keine ausreichend hohen Blutspiegel beim Kind, mit der Gefahr toxischer Effekte bei der Mutter. Kardiale Arrhythmien werden zumeist im letzten Trimester diagnostiziert, die früheste Konversion einer supraventrikulären Tachykardie gelang in der 17. SSW²⁸.

Der Erfolg bei der Therapie des kompletten atrioventrikulären Blocks des Feten mit Steroiden spricht für die Annahme, daß es sich dabei um einen durch mütterliche Antikörper mediierten entzündlichen Prozeß handelt²⁷.

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

AGS, die Defizienz der 21-Hydroxylase in der Nebennierenrinde (NNR), kann bereits im ersten Trimester durch PCR- oder RLFP-Nachweis der genetischen Deletion diagnostiziert werden. Hierbei ist der Syntheseweg des Cortisol in der NNR unterbrochen und wird in die Produktion von Androgenen umgeleitet, wodurch es zu einer Virilisierung des äußeren weiblichen Geni-

tales von einer Klitorishypertrophie bis zu einem komplett männlichen Erscheinungsbild kommen kann. Als IUT hat sich die Suppression der fetalen NNR durch Kortison-Gaben an die Mutter bewährt²⁹⁻³¹. Mit Nebenwirkungen bei der Mutter sowie mit der Möglichkeit einer IUGR muß gerechnet werden^{29,32}. Nur 1 von 8 Feten bedarf einer Behandlung (übrige Feten: männlich oder weiblich mit Androgenspiegeln, die nicht zu einer Virilisierung führen), diese sollte jedoch möglichst schon ab der 7. SSW mit dem Beginn der genitalen Differenzierung erfolgen³³.

Abnorme Schilddrüsenhormonspiegel

Bei hypo-/hyperthyreoten Schwangeren oder hohem familiären Risiko ist eine Hypo-/Hyperthyreose bei abnormen Herzfrequenzen, IUGR oder Nachweis eines Kropfes zu vermuten^{34,35}. Eine verlässliche PD läßt sich nur mit PUBS stellen, die Behandlung einer Hypothyreose kann zur Umgehung der Plazentaschranke durch intraamniotische Injektionen von Thyroxin erfolgen³⁶. Bisher wurde eine Therapie im Anschluß an positive Neugeborenen-Screeningtests hinsichtlich der physischen und intellektuellen Entwicklung für ausreichend gehalten. Neuere Studien wiesen signifikant verminderte IQs bei postnatal behandelten Kindern nach³⁷, weswegen eine erweiterte Anwendung der PD und -therapie, auch in Anbetracht der relativ hohen Komplikationsrate nach PUBS, bei familiärem Risiko zur Diskussion steht³⁸.

Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR: intrauterine growth retardation)

Die Idee, einer durch Unterversorgung mit Nährstoffen hervorgerufene IUGR mit einer Substitutionstherapie zu begegnen, konnte bisher nicht befriedigend umgesetzt werden. Es fehlen genaue Kenntnisse über die Rolle der Plazenta für das fetale Wachstum hinsichtlich Regulation und Koordination von Nährstoffangebot und Hormonspiegel³⁸. Da der Fetus Amnionflüs-

sigkeit (AF) schluckt, wurde auch die wiederholte intraamniotische Infusion von Nährstoffen und Wachstumsfaktoren für möglich gehalten³⁹.

Eine signifikant niedrigere perinatale Mortalität konnte durch eine Hyperoxygenierungs-Therapie der Mutter in Fällen von IUGR erreicht werden⁴⁰.

Oligohydramnion (oligamnion)

Bei Oligohydramnion kann die Instillation von Kochsalzlösung in die Amnionhöhle, gegebenenfalls wiederholt, zur Vermeidung von Gelenkkontrakturen und Lungenhypoplasie sowie bei Eindickung der AF durch Mekonium sinnvoll sein. Durch die Dehnung des Uterus besteht die Gefahr der Wehenauslösung, des Nabelschnurvorfalles, einer fetalen Bradykardie und der Ruptur von Membranen^{41,42}. Bei frühem Auftreten eines Oligohydramnions, häufig assoziiert mit strukturellen oder chromosomalen Defekten, sind die Erfolgchancen dieser Therapieform aufgrund der höheren Komplikationsrate jedoch wesentlich geringer⁴³.

Fetale Infektionen

Zu den vermeidbaren bzw. reduzierbaren Risiken in der SS gehören Infektionskrankheiten. Sie betreffen primär die Mutter und gefährden potentiell das Kind, eine allfällige Behandlung (der Mutter) entspricht einer IUT im weiteren Sinne. In Abhängigkeit von Erregerart und SS-Alter bei Exposition besteht eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit der Übertragung auf das Kind. In schweren Fällen kann es zu Mißbildungen durch Embryopathie, sowie bedrohlichen, septischen Neugeboreneninfektionen kommen, wobei manche Infektionen bei der Mutter klinisch inapparent verlaufen können.

Viele der zahlenmäßig überwiegenden bakteriellen Infektionen können bei rechtzeitiger Diagno-

se (serologische Untersuchungen bei der Mutter) einer wirksamen antibiotischen Behandlung der Mutter zugeführt werden. Geeignete Medikamente müssen plazentagängig und frei von schweren Nebenwirkungen – insbesondere teratogenen – sein.

Toxoplasmose und Virusinfektionen in der SS werden wegen der Gefahr von Embryo- bzw. Fetopathien, diagnostischer Schwierigkeiten, sowie eingeschränkter Behandlungsmöglichkeiten als besonders problematisch angesehen. Bei einem Teil dieser Infektionen kann eine Prävention durch Aktivimpfungen erfolgen, gegebenenfalls kann die möglichst rasche Verabreichung von Immunglobulinen nach Kontakt mit Erkrankten das Kind vor Folgen bewahren.

Bakterielle Infektionen

Via Plazenta können Listeriose, Scharlach, Keuchhusten, Lues, Tuberkulose und Borelliose übertragen werden, die Ursache von Fruchttod, Frühgeburtslichkeit, niedrigem Geburtsgewicht sowie von bereits in utero einsetzenden und in der Neugeborenenperiode schwer verlaufenden Krankheiten sein können⁴⁴. Zu Erregern, die bei ascendierenden Infektionen gefunden werden, zählen Streptokokken (Gruppe A und B), Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Gonokokken und Chlamydien. Die Übertragung der Keime auf das Kind erfolgt entweder über die Fruchthöhle (Amnioninfektionssyndrom) oder erst während der vaginalen Geburt. Neben antibiotischer Therapie, bereits bei Verdacht kann eine Entbindung durch sectio caesarea angezeigt sein. Bakterielle Vaginose verursachende Mikroben wie Mykoplasmen, Trichomonaden, Ureaplasma ureolyticum, Gardnerella vaginalis (Aminkolpitis) und Anaerobier können zur Auslösung einer Frühgeburt beitragen. Diese Annahme wird derzeit in einer multicenter-Studie intensiv geprüft⁴⁵.

Toxoplasmose

Zur Bestimmung der Immunitätslage vor bzw. in der SS sowie zur Feststellung einer frischen Infektion werden bei SS-Vorsorgeuntersuchungen serologische Titerbestimmungen als Screeningtests durchgeführt. Nur bei Primärinfektion in einer bestehenden SS kann es zur diaplazentaren Infektion des Kindes kommen, wobei im ersten Trimester mit den schwersten Folgeschäden gerechnet werden muß⁴⁶. PD kann durch PCR nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese und ab etwa der 22 SSW zusätzlich serologisch aus dem Fetalblut nach Nabelschnurpunktion erfolgen⁴⁷. Bei widersprüchlichen Resultaten können auffällige US-Befunde (Hydrozephalus, intrakranielle Einschlüsse, Plazentaverdickungen, Hepatosplenomegalie, Aszites u.a.) darüber Auskunft geben, ob eine Infektion des Kindes stattgefunden hat. Die Kombination von Antibiotika und ihre Dosierung richten sich nach Zeitpunkt der Diagnose und Krankheitsstadium bei Therapiebeginn (Fetopathie, subklinische oder manifeste neonatale Infektion).

Virusinfektionen

Röteln⁴⁸: Die Durchimpfung von Mädchen bei Eintritt in das gebärfähige Alter hat zusammen mit der Bestimmung der Rötelnantikörpertiter im Rahmen der SS-Vorsorgeuntersuchungen einen Rückgang der folgeschweren Rötelnembryopathie bewirkt⁴⁹. Bei Primärinfektion in der Früh-SS sowie bei niedrigen Antikörpertitern trotz Impfung und Kontakt mit Rötelnkranken werden möglichst bald Immunglobuline gegeben und die Titer engmaschig kontrolliert.

Zytomegalie (CMV): Die CMV-Infektion ist die häufigste Ursache von konnatalen Infektionen und schwerwiegenden Schädigungen des Kindes. Neben Antikörper- und Virusnachweis spielt der auffällige US-Befund (Polyhydramnie, Aszites, Mikrozephalie, Hepatosplenomegalie u.a.) eine entscheidende Rolle in der PD. Bei seronegativen Schwangeren kann zusätzlich zu Hygienemaß-

nahmen der Einsatz von Hyperimmunglobulin hilfreich sein.

Parvovirus-B19: Dieses Virus befällt vorrangig erythropoietische Zellen und führt in der Regel über eine schwere Anämie, Herzdekompensation und Hydrops fetalis zum Tod des Kindes in utero. Eine Behandlung kann durch Blutaustausch mit Erythrozytenkonzentrat und eventuell durch Gabe von Immunglobulinen erfolgen.

Feuchtblattern (Varicellen): Bei Kontakt mit Erkrankten sollte bei anzunehmender Empfänglichkeit der Mutter innerhalb von vier Tagen Zoster-Immunglobulin verabreicht werden, ebenso an das Kind bei einer Feuchtblatternerkrankung der Mutter rund um die Geburt. Der im Erwachsenenalter häufiger beobachtete schwere, progressive Verlauf kann mit dem Virustatikum Acyclovir bekämpft werden^{48,50}.

Hepatitis (A-E): Den wichtigsten Schritt im Management dieser oft subklinischen oder mit uncharakteristischen Krankheitszeichen einhergehenden Infektion bildet die korrekte Diagnose. Für die Mutter steht nach Krankheitsausbruch keine kausale Therapie zur Verfügung. Dem Neugeborenen werden Immunglobuline gegeben, gleichzeitig wird die aktive Immunisierung begonnen⁵¹.

HIV-Infektion: Bei 13-39% der HIV infizierten Schwangeren ist mit einer vertikalen Übertragung des Virus auf das Kind zu rechnen⁵². Eine Senkung dieses Risikos um 67,5% konnte durch Verabreichung des Virustatikums Zidovudine (AZT) ab der 14. SSW bis zur Geburt erzielt werden, wobei die relative Häufigkeit von Mißbildungen der durchschnittlichen Bevölkerung entsprach und keine einheitlichen Muster nachgewiesen werden konnten^{53,54}.

In späteren Stadien der Erkrankung, in denen die Anfälligkeit für opportunistische Infektionen aufgrund der zunehmenden Immunschwäche erhöht ist und neben der charakteristischen Pneumozystis carinii-Pneumonie auch ehemals bedeutend schwerwiegendere Infektionen wie Syphilis oder TBC vermehrt auftreten⁵², wirft sich die Frage nach der Notwendigkeit einer präventi-

ven Therapie der Mutter in Anbetracht möglicher Nebenwirkungen beim Kind auf. Hier werden Richtlinien, basierend auf Blutlaborwerten, erstellt. In ethischer Hinsicht können Konflikte entstehen bei der Entscheidung, im Interesse des Kindes oder der Mutter zu handeln: Geringe Erfolgsaussichten bei der Mutter müssen gegen ein erhöhtes Risiko einer Schädigung des Kindes durch Medikamente abgewogen werden⁵⁶.

Chirurgische intrauterine Therapie

Entlastungspunktionen, fetoamniotische Drainagen und Shunts

Die Euphorie über die Möglichkeit einer IUT abnormer Flüssigkeitsansammlungen, die zu einer funktionellen und später auch strukturellen Schädigung von verdrängten oder komprimierten Organen führen können, ist einer kritischen Abschätzung des Nutzens im Hinblick auf Reversibilität der Organbeeinträchtigung und Risiko des entlastenden Eingriffs gewichen. Solche Raumforderungen können transient, isoliert, mit Chromosomenanomalien oder mit Malformationen auftreten. Da eine Drainage häufig keine Verbesserung bringt, entschließt man sich immer öfter – nach Kontrolle bzw. Abschätzung der erhalten gebliebenen Organfunktion – zu konservativem, auf vorzeitige schonende Entbindung und nachfolgende Therapie abzielendem Vorgehen. Wenn eine IUT-Indikation gegeben ist, können Shunts und Drainagen bei Hydrothorax eine Lungenhypoplasie und bei Hydronephrose eine irreversible Nierenschädigung vermeiden⁵⁷.

Hydrozephalus

Hydrozephalus tritt nur in etwa 25% isoliert auf und ist in drei Viertel der Fälle mit Infektionen, Chromosomenanomalien, Malforma-

tionen oder X-chromosomaler Genmutation assoziiert^{58,59}. Seine IUT wurde in den frühen 80er Jahren entwickelt⁶⁰. Bei schweren Begleitmißbildungen muß die ethische Vertretbarkeit, wie bei einem terminal Kranken von einer Behandlung abzusehen, geprüft werden. Zur Abschätzung der Prognose nach chirurgischer Dekompression werden die Dicke des verbliebenen Hirnmantels (Reversibilität der Organbeeinträchtigung) sowie die Progredienz der Ventrikelerweiterung in Rechnung gestellt^{7,61}. Wenn möglich, wird eine vorzeitige Entbindung unternommen und eine notwendige Therapie postnatal veranlaßt.

Hydronephrose

Transiente, zum Teil auf die embryonale Entwicklung zurückführbare Hydronephrose, die meist bis zur Geburt oder im ersten Lebensjahr verschwindet, ist für die Mehrzahl der positiven US-Befunde verantwortlich^{62,63}. Die tatsächliche Inzidenz kongenitaler Hydronephrosen wird mit etwa 0,2% angegeben⁶⁴. Nur in wenigen Fällen ist eine intrauterine Intervention indiziert⁶⁵. Die Überlegungen zum Management einer Hydronephrose konzentrieren sich auf die Neonatalzeit bzw. das Säuglingsalter⁶⁶.

Pleurale Flüssigkeitsansammlungen

Am häufigsten besteht ein Chylothorax, aber auch Assoziationen mit Kropf, Lungentumoren, uterinen Infektionen, Zwerchfellhernien, Herzfehlern und Down-Syndrom sind beschrieben. Für die hohe perinatale Mortalität sind Frühgeburtlichkeit, die Entwicklung eines prognostisch äußerst ungünstigen nicht-immunen Hydrops durch ubiquitäre Flüssigkeitsansammlungen und die oft deutliche Lungenhypoplasie⁶⁷ verantwortlich. Die Frage nach der Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie mit Anlage eines pleuroamniotischen Shunts oder wiederholten Punktionen wird

kontroversiell diskutiert und ist von Fall zu Fall verschieden zu beantworten⁶⁸.

Uteruseröffnende Operationen

Durch den Fortschritt der US-Technik können Malformationen, die letal enden oder höchste Lebensgefahr in der Neonatalzeit bedeuten, immer früher nachgewiesen werden.

Bei einem kleinen Teil von ihnen wurde in Einzelfällen eine intrauterine chirurgische Therapie von einigen wenigen Expertenteams durchgeführt. Die weiträumige Eröffnung des Uterus mit Störung des sterilen, fetalen Lebensraumes ist – neben den allgemeinen Risiken von Anästhesie und Chirurgie – von der Unsicherheit über das künftige Gebärvermögen der Mutter sowie der Gefahr von Infektionen und insbesondere der vorzeitigen Wehenauslösung begleitet und daher als höchst problematisch anzusehen⁶⁹. Einen Vorteil bringt die rasche, mit interindividuellen Schwankungen narbenarme bis narbenlose Wundheilung beim Fetus⁷⁰. Erfolgreich behandelt wurden bisher Kinder mit Zwerchfellhernie⁷¹, obstruktiver Uropathie⁷², zystisch-adenomatoiden Malformationen⁷³, massivem Steißbeinteratom⁷⁴ und einige wenige andere⁷⁵.

Fetoskopische Chirurgie

Endoskopische Operationstechniken haben auf vielen Teilgebieten der Chirurgie Einzug gehalten. So liegt es nicht fern, mit Hilfe der Fetoskopie Eingriffe in utero vorzunehmen. Bisher liegen an Lammfeten durchgeführte experimentelle Studien mit künstlicher Schaffung von Lippenspalten und Harntraktobstruktionen und anschließend erfolgreicher Korrektur vor⁷⁶⁻⁷⁸. Viele Risiken der offenen Chirurgie, vor allem die Wehenauslösung, könnten durch die bei weitem geringere Traumatisierung – die Instrumente werden durch mehrere kleine „Löcher“ in den Uterus vorgeschoben – bedeutend vermindert werden. Es wird die Hoffnung gehegt, mit dieser Technik

das Indikationsspektrum der chirurgischen IUT auf nicht lebensbedrohliche Mißbildungen wie Lippen-Gaumen-Spalten, Syndaktylie oder Amnionstränge (diese können Verwachsungen, Spaltbildungen, Zelenbildungen, Schnürfurchen und in Extremfällen die Amputation von Gliedmaßen verursachen) ausweiten zu können⁷⁶.

Plazentachirurgie

Dieser neue Zweig der pränatalen Chirurgie ist auf Störungen ausgerichtet, deren Pathogenese in der Plazenta zu suchen ist und umfaßt bisher die Therapie des fetofetalen Transfusions-syndroms bei Zwillingen (twin-twin transfusion syndrome, TTTS), des Herzversagens des „pumpenden“ Zwillings bei fehlender Herzanlage des anderen (Akardius)⁷⁹ – beides sind Syndrome, die durch Kreislauf-Kurzschlußbildungen in der Plazenta verursacht werden und zu Blut-„Diebstahl“ führen –, sowie des Chorionangioms, eines seltenen primären Tumors der Plazenta⁸⁰. Hier eröffnet sich ein neues Feld für die Laserchirurgie, die beim TTTS bereits erfolgreich eingesetzt wurde⁸¹.

Transplantation von hämatopoietischen Stammzellen

Traditionelle Knochenmarkstransplantation birgt mehrere Probleme und Risiken in sich: die Toxizität der vorbereitenden immunsuppressiven Chemotherapie, der gegen den Transplantat-Empfänger gerichtete immunologische „Angriff“ des Transplantats (graft-versus-host disease, GvHD), Transplantatabstoßung wegen HLA-Unverträglichkeit und die Irreversibilität bereits eingetretener Organschädigungen. Sie werden jedoch in Kauf genommen, weil die Ansiedlung und Vermehrung von hämatopoietischen Stammzellen (hematopoietic stem cells, HSC) bei einigen Blutkrankheiten (z.B. Sichelzellanämie, Tha-

lassämie, Sphärozytose, Fanconi-Anämie, schwere kombinierte Immundefizienz, Agranulozytose, zyklische Neutropenie) und Stoffwechselkrankheiten (Mucopolysaccharidosen, Mucolipidosen) lebensrettend sein können. HSC sind pluripotent, d.h., daß sie sich zu Vorläuferzellen aller Blutzelllinien (erythroide, thromboide, myeloide, lymphoide Linie) differenzieren können^{82, 83}. In der Fetalentwicklung geschieht das „homing“ der HSC über mehrere Stationen: Sie finden sich ab der 4.SSW im Dottersack, wandern in Leber (6.SSW) und Milz (7.SSW) und besiedeln schließlich das Knochenmark, wo ab der 20.SSW die gesamte Hämatopoese abläuft^{82, 84}.

Bei der HSC-Therapie, die bisher nur an einigen Feten klinisch erprobt wurde^{82, 85, 86}, macht man sich die Besonderheit zunutze, daß das fetale Immunsystem bis etwa zur 14.SSW physiologischerweise tolerant ist und wie bei schwerer Immundefizienz nicht auf Antigene reagiert, wodurch viele Nachteile der herkömmlichen Knochenmarkstransplantation wegfallen. Probleme der Durchführung entstehen bei der Wahl und Aufbereitung tauglicher Spenderzellen⁸². Fetale Leberzellen würden durch ihre eigene Immuntoleranz ideale Voraussetzungen erfüllen; Schwierigkeiten ergeben sich hinsichtlich der Gewinnung einer ausreichenden Zellmenge und der ethischen Zulässigkeit der Verwertung fetalen Gewebes, das von Abtreibungen stammt^{87, 88}. Knochenmark liegt bei HLA-Verträglichkeit, meist eines nahen Verwandten, zwar praktisch unbegrenzt vor, doch ist die Frage nach dem Ausmaß der notwendigen Reduktion von GvHD-verursachenden T-Lymphozyten nicht geklärt. Eine vollständige Elimination verhindert die GvHD, verschlechtert wahrscheinlich aber auch die Akzeptanz des Transplantats im empfangenden Fetus⁸⁹. Wenn HSC-Therapie in utero verlässlich durchgeführt werden kann, eröffnet sie in Zukunft auch einen Weg zur Gentherapie mit somatischen Zellen⁹⁰.

Referenzen

1. KANHAI, H.H., KEIRSE, J.N.C. 1993. Low-dose sulphostone for pregnancy termination in cases of fetal abnormality. *Prenatal diagnosis*, Vol. 13: 117-21.
2. SHULMAN, L.P., LING, F.W. et al. 1990. Dilatation and evacuation for second trimester genetic pregnancy termination. *Obstet. Gynecol.*, Vol. 75: 1037-40.
3. PAINTIN, D.B. 1989. Late abortions. *Lancet*, ii:563.
4. LILFORD, R.J., JOHNSON, N. 1989. Surgical abortion at twenty weeks: Is morality determined solely by the outcome? *J. Med. Ethics*, Vol. 15: 82-85.
5. BOND, S.J. 1992. Fetal surgery: correction of anatomic and constitutional defects. *J. Ky. Med. Assoc.*, Vol. 90: 242-49.
6. HURLEY, P.A., RODECK, C.H. 1992. Fetal therapy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, Vol. 4: 4-9.
7. RAUSKOLB, R., KNÖRR, K. Intrauterine Therapie des Feten. In Martius, G. (Hrsg.). *Therapie in Geburtshilfe und Gynäkologie*, Band 1. Georg Thieme Verlag 1988, 53-63.
8. QUEENAN, J.T., TOMAI, T.P. et al. 1993. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for clinical management. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 168: 1370-76.
9. FISCHER, K., POSCHMANN, A. et al. 1992. Neue Möglichkeiten bei der Diagnose von hämolytischen Neugeborenenenerkrankungen. *Infusionsther. Transfusionsmed.*, Vol. 19:208-13.
10. LILEY, A.W. 1963. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *BMJ*, Vol. 2: 1107-9.
11. SCARADAVOU, A., INGLIS, S. et al. 1993. Suppression of erythropoiesis by uterine transfusions in hemolytic disease of the newborn: use of erythropoietin to treat the late anemia. *J. Pediatr.*, Vol. 123: 279-84.
12. GRANNUM, P.A., COPEL, J.A. et al. 1986. In utero exchange transfusion by direct intravascular injection in severe erythroblastosis fetalis. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 314: 1431-34.
13. BANG, J., BOCK, J.E., TROLLE, D. 1982. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus hemolytic disease. *BMJ*, Vol. 284: 373-74.
14. HALLAK, M., MOISE, K.J. et al. 1992. Intravascular transfusion of fetuses with rhesus incompatibility: prediction of fetal outcome by changes in umbilical venous pressure. *Obstet. Gynecol.*, Vol. 80: 286-90.
15. SELBING, A., Stangenberg, M. et al. 1993. Intrauterine intravascular transfusions in fetal erythroblastosis: the influence of net transfusion volume on fetal survival. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, Vol. 73: 20-23.
16. HOHLFELD, P., FORESTIER, F. et al. 1993. Diagnosis and management of foetal thrombocytopenia. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.*, Vol. 35: 413-18.
17. BURROWS, R.F., CACO, C.C., KELTON, J.G. 1988. Neo-

- natale alloimmune thrombocytopenia: spontaneous in utero intracranial hemorrhage. *Am. J. Hematol.*, Vol. 28: 98-102.
18. KAPLAN, C., DAFFOS, F., FORESTIER, F. et al. 1988. Management of antenatal thrombocytopenia: antenatal diagnosis and in utero transfusion of maternal platelets. *Blood*, Vol. 72: 340-43.
 19. BUSSEL, J.B., BERKOWITZ, R.L. et al. 1988. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 319: 1374-78.
 20. WENSTROM, K.D., WEINER, C.P., WILLIAMSON, R.A. 1992. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet. Gynecol.*, Vol. 80: 433-35.
 21. SPENCER, K., COOMBES, E.J. et al. 1992. Free beta hCG in Down's syndrome screening: a multicenter study of its role compared with other biochemical markers. *Ann. Clin. Biochem.*, Vol. 29: 506-18.
 22. NICOLINI, U., TANNIRANDORN, Y. et al. 1990. Continuing controversy in alloimmune thrombocytopenia: fetal hyperimmunoglobulinemia fails to prevent thrombocytopenia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 163: 1144-46.
 23. AZANCOT-BENISTY, A., JACQUEZ-AIGRAIN, E. et al. 1992. Clinical and pharmacologic study of fetal supraventricular tachyarrhythmias. *J. Pediatr.*, Vol. 121: 608-13.
 24. DUMESIC, D.A., SILVERMAN, N.S. et al. 1982. Transplental cardioversion of fetal supraventricular tachycardia with procainamide. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 307: 1128.
 25. PERRY, J.C., AYRES, N.A., CARPENTER, R.J. 1991. Fetal supraventricular tachycardia treated with flecainide acetate. *J. Pediatr.*, Vol. 118: 303-5.
 26. ARNOUX, P., SEYRAL, P. et al. 1987. Amiodaron and digoxin for refractory fetal tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, Vol. 59: 167.
 27. FRIEDMANN, A.H., COPEL, J.A., KLEINMANN, C.S. 1993. Fetal echocardiography and fetal cardiology: indications, diagnosis and management. *Semin. Perinat.*, Vol. 17: 76-88.
 28. BATTISTE, C.E., NEFF, T.W. et al. 1992. In utero conversion of supraventricular tachycardia with digoxin and procainamide at 17 weeks« gestation. *Am. J. Perinatol.*, Vol. 9: 302-3.
 29. HAAN, E.A., SERJEANTSON, S.W. et al. 1992. Prenatal diagnosis and successful intrauterine treatment of a female fetus with 21-hydroxylase deficiency. *Med. J. Aust.*, Vol. 156: 132-35.
 30. PANG, S., POLLACK, M.S. et al. 1990. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 322: 111-15.
 31. DAVID, M., FOREST, M.G. 1984. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase-deficiency. *J. Peiatr.*, Vol. 105: 799-803.
 32. FOREST, M.G., BETUEL, H., DAVID, M. 1989. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Update 88 of the French Multicentric Study. *Endocr. Res.*, Vol. 15: 277-301.
 33. FOREST, M.G., DAVID, M. 1992. Prevention de l'ambiguite sexuelle des enfants atteints de deficit en 21-hydroxylase par traitement in utero. *Pediatric. Bucur.*, Vol. 47: 351-57.
 34. WENSTROM, K.D., WEINER, C.P. et al. 1990. Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using funipuncture. *Obstet. Gynecol.*, Vol. 76: 513-17.
 35. PERELMAN, A.H., JOHNSON, R.L. et al. 1990. Intrauterine diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Vol. 71: 618-21.
 36. DAVIDSON, K.M., RICHARDS, D.S. et al. 1991. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 324: 543-46.
 37. HEYERDAHL, S., KASE, B.F., LIE, S.O. 1991. Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J. Pediatr.*, Vol. 118: 850-57.
 38. HARDING, J., LIU, L. et al. 1992. Intrauterine feeding of the growth retarded fetus: can we help? *Early Hum. Dev.*, Vol. 29: 193-97.
 39. DUDENHAUSEN, J.W., SALING, E. 1984. Versuch der intraamnialen Substitutionstherapie beim mangelentwickelten Feten. *Gynäkologie*, Vol. 17: 72.
 40. BATTAGLIA, C., ARTINI, P.G. et al. 1992. Maternal hyperoxygenation in the treatment of intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 167: 430-35.
 42. LAMEIER, L.N., KATZ, V.L. 1993. Amnioinfusion: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.*, Vol. 48: 829-37.
 43. STEINER, H., SPITZER, D. et al. 1993. Outcome nach artifizieller Fruchtwasser-Instillation (AFI) bei früher Oligohydramnie. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, Vol 53: 559-63.
 44. PETERSEN, E.E. 1992. Bakterielle Infektionen in der Schwangerschaft. *Immun. Infekt* 20:177-180.
 45. CAREY, J. C., YAFFE, S. Y., CATZ, C. 1993. The vaginal infections and prematurity study: an overview. *Clin. Obst. Gyn.* 36:809-820.
 46. FORTIE, B., AJANA, F., PINTO DE SOUSA, M.I., AISSI, E., CAMUS, D. 1991. Prevention et traitement de la toxoplasmose materno-foetale. *La Presse Medicale* 20:1374-1383.
 47. CAZENAVE, J., FORESTIER, F., BESSIERES, M.H., BROPUSSIN, B., BEGUERET, J. 1992. Contribution of a new PCR assay to the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Prenat. Diagnosis* 12:119-127.
 48. FORESTIER, F., DAFFOS, F., HOHLFELD, P., LYNCH, L., 1991. Les foethopathies infectieuses. *La Presse Médicale* 20:1448-1454.
 49. ENDERS, G. 1992. Toxoplasmose und wichtige Virusinfektionen in der Schwangerschaft-Diagnostik und Maßnahmen. *Immun. Infekt.* 20:181-188.
 50. GILBERT, G. 1993. Chickenpox during pregnancy. *BMJ* 306:1079-21080.

51. PASTOREK, J.G. 1993. The ABCs of Hepatitis in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 36:843-87741. DE VITT, N. 1992. Saline amnioinfusion for relief of variable decelerations. *Am. Fam. Physician*, Vol. 46: 778-82.
52. Clinical Practice Guidelines (1994) Managing early HIV infection. *Am. Family Phys.* 49:801-814.
53. Center for Disease Control. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep. Rep.* 94 Vol. 43:285-287.
54. Birth Outcomes following zidovudine therapy in pregnant women. 1994. *JAMA* 272:17.
55. ABDULGANY, H. M., GLASSROTH, J. 1992. Tuberculosis and pregnancy. *Chest*: 1114-1120.
56. MORENO, J.D., MINKOFF, H. 1992. Human immunodeficiency virus infection during pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 35:813-820.
57. HOLZGREVE, W., EVANS, M.I. 1993. Nonvascular needle and shunt placements for fetal therapy. *West. J. Med.*, Vol. 159: 333-40.
58. HOLZGREVE, W., FEIL, R. et al. 1993. Prenatal diagnosis and management of fetal hydrocephaly and lissencephaly. *Childs. Nerv. Syst.*, Vol. 9: 408-12.
59. STRAIN, L., GOSDEN, C.M. et al: 1994. Genetic heterogeneity in X-linked hydrocephalus: linkage to markers within Xq27.3. *Am. J. Hum. Genet.*, Vol. 54: 236-43.
60. BIRNHOLZ, J.C., FRIGOLETTO, F.D. 1981. Antenatal treatment of hydrocephalus. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 304: 1021.
61. OI, S. 1992. Is the hydrocephalic state progressive to become irreversible during fetal life? (editorial). *Surg. Neurol.*, Vol. 37: 66-68.
62. ALCARAZ, A., VINAIXA, F. et al. 1991. Obstruction and recanalization of the ureter during embryonic development. *J.Urol.*, Vol. 145: 410-15.
63. MANDELL, J., BLYTH, B.R. et al. 1991. Structural genitourinary defects detected in utero. *Radiology*, Vol. 178: 193-98.
64. THOMAS, D.F.M. 1990. Fetal uropathy. *Brit. J. Urol.*, Vol. 66: 225-34.
65. GLICK, P.L., HARRISON, M.R. et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis: prognostic criteria and selection for treatment. *J. Pediatr. Surg.*, Vol. 20: 376-90.
66. BLYTH, B., SNYDER, H.M. DUCKETT, J.W. 1993. Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *J. Urol.*, Vol. 149: 693-98.
67. WEBER, A., PHILIPSON, E. 1992. Fetal pleural effusion: a review and meta-analysis for prognostic indicators. *Obstet. Gynecol.*, Vol. 79: 281-86.
68. HAGAY, Z., REECE, A. et al. 1993. Isolated fetal pleural effusion: a prenatal management dilemma. *Obstet. Gynecol.*, Vol. 81: 147-52.
69. LONGAKER, M.T., GOLBUS, M.S. et al. 1991. Maternal outcome after open fetal surgery: a review of the first 17 cases. *JAMA*, Vol. 265: 737.
70. LONGAKER, M.T., ADZICK, N.S. 1991. The biology of fetal wound healing: a review. *Plast. Reconstr. Surg.*, Vol. 87: 788.
71. HARRISON, M.R., ADZICK, N.S. et al. 1990. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 322: 1582-86.
72. HARRISON, M.R., GOLBUS, M.S., FILLY, R.A. 1987. Fetal hydronephrosis: selection and surgical repair. *J.Pediatr. Surg.*, Vol. 22: 556-558.
73. HARRISON, M.R., ADZICK, N.S. et al. 1990. Antenatal intervention for congenital cystic adenomatoid malformation. *Lancet*, Vol. 336: 965-67.
74. LANGER, J.C., HARRISON, M.R. et al. 1989. Fetal hydrops and death from sacrococcygeal teratoma: rationale for fetal surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 160: 1145-50.
75. HARRISON, M.R., ADZICK, N.S. 1991. The fetus as a patient: surgical considerations. *Ann. Surg.*, Vol. 213: 279-91.
76. ESTES, J.M., WHITBY, D.J. et al. 1992. Endoscopic creation and repair of fetal cleft lip. *Plast. Reconstr. Surg.*, Vol. 90: 743-46.
77. ESTES, J.M., MACGILLIVRAY, T.E. et al. 1992. Fetoscopic surgery for the treatment of congenital anomalies. *J. Pediatr. Surg.*, Vol. 27: 950-54.
78. ESTES, J.M., SZABO, Z, HARRISON, M.R. 1992. Techniques for in utero endoscopic surgery: a new approach for fetal intervention. *Surg. Endosc.*, Vol. 6: 215-18.
79. QUINTERO, R.A., REICH, H. et al. 1994. Brief report: umbilical-cord ligation of an acardiac twin by fetoscopy at 19 weeks of gestation. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 330: 469-71
80. DE LIA, J.E., KUHLMANN, R.S. et al. 1993. Current topic: placental surgery: a new frontier. *Placenta*, Vol. 14: 477-85.
81. DE LIA, J.E., CRUIKSHANK, D.P., KEYE, W.R. 1990. Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet. Gynecol.*, Vol. 75: 1046-53.
82. DIUKMAN, R., GOLBUS, M.S. 1992. In utero stem cell therapy. *J. Reprod. Med.*, Vol. 37: 515-20.
83. COWAN, M.J., GOLBUS, M.S. 1994. In utero hematopoietic stem cell transplants for inherited diseases. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, Vol. 16: 35-42.
84. ZANJANI, E.D., ASCENSAO, J.L., TAVASSOLI, M. 1993. Liver-derived hematopoietic stem cells selectively and preferentially home to the fetal bone marrow. *Blood*, Vol. 81: 399-404.
85. RAUDRANT, D., TOURAIN, J.L., REBAUD, A. 1992. In utero transplantation of stem cells in humans: technical aspects and clinical experience during pregnancy. *Bone Marrow Transplant.*, Vol. 9: 98-100.
86. THILAGANTHAN, B., NICOLAIDES, K.H., MORGAN, G. 1993. Intrauterine bone-marrow transplantation at 12

- weeks' gestation. *Lancet*, Vol. 342: 243.
87. ROJANSKY, N., SCHENKER, J.G. 1993. The use of fetal tissue for therapeutic applications. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, Vol. 41: 233-40.
88. BOCKAMP, C. 1991. Transplantationen von Embryonalgewebe. Eine moraltheologische Untersuchung. Europäische Hochschulschriften, Reihe XXIII, Theologie, Vol. 425. Verlag Peter Lang, Frankfurt am Main.
89. CROMBLEHOLME, T.M., HARRISON, M.R., ZANJANI, E.D. 1990. In utero transplantation of hematopoietic stem cells in sheep: the role of T-cells in engraftment and graft-versus-host disease. *J. Pediatr. Surg.*, Vol. 25: 885-89.
90. EKHTARAE, D., CROMBLEHOLME, T. et al. 1990. Retroviral vector-mediated transfer of the bacterial neomycin resistance gene into fetal and adult sheep and human hematopoietic progenitors in vitro. *Blood*, Vol. 75: 365-69.

Dr. Stefan Riedl ist Arzt und arbeitet an Projekten der Kinderklinik in Wien mit.