

## Zytogenetische Diagnostik bei habitueller Abortneigung

(Modifiziert nach 4,5,6)

Ca. 10-15 % aller klinischen Schwangerschaften enden als spontane klinische Aborte, meist als Frühaborte vor Beendigung der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) (1). Bei Einbeziehen von den meist unerkannten sehr frühen Aborten muss man von einer Abortrate von ca. 50% ausgehen (1). Die Wahrscheinlichkeit eines Abortes steigt dabei mit der Zahl vorausgegangener Fehlgeburten (1). Von allen Frauen mit Kinderwunsch leiden etwa 1-3% unter habituellen Aborten (1).

Unter den zahlreichen Ursachen (anatomisch, autoimmunologisch, endokrinologisch, hämostaseologisch und exogen) sind die chromosomal bedingten am häufigsten.

Die zytogenetische Abklärung von Aborten wird aus klinischen, therapeutischen, prognostischen und nicht zuletzt auch aus psychologischen Gründen von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2004 (2) empfohlen.

### Elterliche Chromosomenaberrationen

Chromosomenanalysen aus Blut-Lymphozyten von Paaren mit habituellen Aborten zeigen in ca. 5% der Fälle Auffälligkeiten (3). Dabei überwiegen **balancierte reziproke Translokationen** bei Mann oder Frau, durch die unbalancierte Zustände bei Fruchtanlagen entstehen können (3). Der Nachweis dieser Chromosomenaberration bei den betroffenen Paaren ist 30fach höher als in der Allgemeinbevölkerung (3). Andere Auffälligkeiten sind die elterliche Robertson Translokation, sowie strukturelle oder numerische Aberrationen der Geschlechts-chromosomen (z.B. Klinefelter-Mosaik) (3). Je nach Art der diagnostizierten Strukturaberration bei den Betroffenen kann dann das Risiko eines erneuten Abortes abgeschätzt werden.

### Chromosomenaberrationen in Spontanaborten

Untersuchungen an frühen Spontanaborten haben ergeben, dass in 50-60% eine Chromosomenaberration vorliegt, wobei **numerische Chromosomenanomalien** überwiegen (Tabelle 1).

### Inzidenz

Chromosomaler Befund	Spontanaborte
Autosomale Trisomien, vor allem Trisomie 13, 16, 18, 21, 22	Ca. 50 - 60%
Polyploidie	Ca. 20%
Monosomie X (Ullrich-Turner Syndrom)	Ca. 15%
Strukturelle Aberrationen	Ca. 5%

Tabelle 1: % Verteilung von Chromosomenanomalien bei Spontanaborten mit Chromosomenaberrationen.

### Wiederholungsrisiko

**Maternales Altersrisiko:** Mit steigendem Alter der Mutter ist das Risiko von Chromosomenfehlverteilungen z.B. Trisomie 21 bei Nachkommen erhöht (7). Daher ist mit zunehmendem mütterlichen Alter auch mit einer Zunahme der Frühaborte zu rechnen.

**Numerische Chromosomenaberrationen** in Aborten entstehen überwiegend **spontan** während der Reifeteilung der Eizelle oder des Spermiums. Für die überwiegende Mehrheit der betroffenen Paare (> 95%) ist hier das Wiederholungsrisiko nur geringfügig erhöht. Ein kleiner Teil der Paare (< 5%) mit Trisomie-Befunden bei Aborten weist jedoch Keimzellmosaiken auf, welche in somatischen Zellen nicht nachzuweisen sind. Ein Keimzellmosaik ist anzunehmen, wenn bei normalem Chromosomensatz beider Partner wiederholt die gleiche Chromosomenanomalie im Abortgewebe nachgewiesen wird (8). Das Wiederholungsrisiko ist für die Betroffenen je nach Anteil der trisomen Keimzellen in den Gonaden eventuell erheblich erhöht.

Die relativ seltenen **strukturellen Chromosomenaberrationen** bei Aborten entstanden zur Hälfte der Fälle *de novo*, das heißt neu, und lagen zur anderen Hälfte bereits bei einem Elternteil als balancierte „erbliche“ bzw. familiäre Strukturaberration vor. Bei einer neu entstandenen Strukturaberration ist das Wiederholungsrisiko sehr gering und besteht im Wesentlichen in der Möglichkeit eines Gonadenmosaiks.

Das Risiko für einen unbalancierten Chromosomensatz des Feten bei familiär bekannten Chromosomenaberrationen (z.B. Translokation, Inversion) beträgt in Abhängigkeit von der Art der Aberration sowie der Lokalisation und Größe des beteiligten Chromosomenabschnittes ca. 0 - 22% (9, 10). Bei Iso-Translokation, wie z.B. (13;13) oder (21;21) kommt es in nahezu 100% der Fruchtanlagen zu einem unbalancierten Chromosomensatz.

**Spätaborte** weisen aufgrund der natürlichen Selektion von Feten mit chromosomalen Aberrationen bezogen auf strukturelle Aberrationen meist einen normalen Chromosomensatz auf (1). Eine numerische Aberration, wie zum Beispiel Trisomie 18, kann als Ursache eines Spätaborts vorliegen.

Aufgrund der relativ großen Häufigkeit spontan auftretender fetaler Chromosomenanomalien bei den Abortursachen ist ein **unauffälliger Karyotyp** in einer vorangegangenen Fehlgeburt eher mit einem erhöhten Risiko für einen erneuten Abort assoziiert (11). Hier sollte gezielt nach anderen Ursachen wie z. B. endokrinologischen Auffälligkeiten,

Autoimmunerkrankungen und hereditären Thrombophilien (s. u.) gesucht werden.

### Begriffserklärungen

**Unauffälliger Chromosomensatz:** 44 Autosomen und 2 Gonosomen (Karyotyp 46,XY bzw. 46,XX)

**Numerische Chromosomenanomalien:** die Zahl betreffend

- Trisomie: zusätzliches Chromosom vorhanden, z.B 47,XY,+21
- Polyploidie: ganzzahlige Vermehrung haploider Chromosomensätze auf z. B. 69 bzw. 92 Chromosomen

**Strukturelle Chromosomenanomalien:** Umbauten innerhalb eines Chromosoms oder zwischen verschiedenen Chromosomen.

- Balanciert: ohne Verlust und/oder Zugewinn von chromosomalem Material;  
->meist keine klinische Symptomatik
- Unbalanciert: mit Verlust und/oder Zugewinn;  
->Ursache einer syndromalen Erkrankung
- Reziproke Translokation: wechselseitiger Austausch von Chromosomensegmenten ohne erkennbaren Materialverlust.
- Robertson Translokation: Fusion der langen Arme zweier akrozentrischer Chromosomen mit Verlust der kurzen Arme. Da die kurzen Arme keine Gene enthalten, bedingt der Verlust keine phänotypischen Veränderungen; Ursache für „erbliche“ Trisomie 13 oder 21, Sterilität
- Inversion: Eine Inversion entsteht durch zwei Brüche in einem Chromosom mit einer 180°-Drehung des Segmentes zwischen den Bruchstellen.

**Chromosomales Mosaik:** Vorhandensein verschiedener Chromosomensätze innerhalb von oder in unterschiedlichen Organsystemen

### Zytogenetische Untersuchungen

#### Chromosomenanalyse aus Abortmaterial

- **Indikation:** vorangegangene Aborte, bekannte elterliche Chromosomenveränderungen, vorangegangene Geburten von Kindern mit Chromosomenveränderungen
- **Material:** Chorionzotten oder fetales Gewebe in Transportmedium
- **Methode:** Karyotypanalyse nach Langzeitkultur

#### Chromosomenanalyse aus peripheren Lymphozyten

- **Indikation:** Sterilität, Geburten von Kindern mit chromosomalen Anomalien, habituelle Aborte, auffälliger pränataler Chromosomensatz beim ungeborenen Kind, V. a. auf Dysmorphie-Syndrom, V. a. gonosomale Chromosomenveränderungen, Verwandte von Personen mit strukturellen Chromosomenanomalien
- **Material:** 5 ml unzentrifugiertes Heparinblut
- **Methode:** Karyotypanalyse nach Kurzzeitkultivierung

### Weiterführende laboratoriumsmedizinische Differentialdiagnostik

- **Thrombophilien:** Antiphospholipid-Syndrom (Lupusantikoagulans, Anti-Cardiolipin-Ak), Protein C-, Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden, MTHFR-, Prothrombinmutation, AT III, Homocystein, Faktor VIII, IX, XII
- **Endokrine Störungen:** FSH, LH, TSH, Progesteron, Östradiol, Prolactin, Testosteron, DHEAS, Androstendion
- **Ausschluss eines Diabetes mellitus:** oraler Glukosetoleranztest, Nüchternglukose, HbA1c
- **Mikrobiologischer Abstrich der Cervix**
- **Umweltbedingte Ursachen:** Quecksilber, Blei, Cadmium, Pestizide, organ. Lösungsmittel, Kupfer, Schwefeldioxid
- **Immunologische Ursachen:** Bestimmung von NK-Zellen im peripheren Blut, Bestimmung der TH2/TH1-Ratio

**Bei Rückfragen stehen Ihnen Frau Dr. med. Susanne Markus oder Frau Dr. med. Saskia Herbst zur Verfügung (Tel.: 0941 – 94 68 22-0)**

### Literatur

- 1) DGGG, Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen, Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes, 2004, 3.2.8
- 2) Fryns J. et al.; Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998, 171-176
- 3) Ohno M. et al.; A cytogenetic study of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi ; Obstet Gynecol, 1991, 77(3) : 394-8
- 4) Gardo S. et al.; Cytogenetic analysis of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1992, 47: 117-20
- 5) Eiben B. et al.; Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage; Am J Hum Genet, 1990, 47 (4): 656-63
- 6) Snijders R.J. Et al.; Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21; Ultrasound Obstet Gynecol, 1999, 13 (3): 167-70
- 7) Tseng LH. et al.; Recurrent Down`s syndrome due to maternal ovarian trisomy 21 mosaicism; Arch Gynecol Obstet, 1994; 255 (4): 213- 6
- 8) Midro AT. et al.; Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations; Clin Genet, 1992, 41(3): 113-22
- 9) Barisic I. et al.; Risk estimates for balanced reciprocal translocation carriers-prenatal diagnosis experience ; Clin Genet, 1996, 49 (3): 145-51
- 10) Ogasawara M. et al.; Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages; Fertil Steril, 2000, 73 (2): 300 – 304