

SPECULUM

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

Philipp T, Philipp K, Reiner A

**Morphologie und Zytogenetik des Frühaborts - Eine
embryoskopische Untersuchung an 456 verhaltenen
Fehlgeburten**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005; 23 (2)
(Ausgabe für Schweiz), 20-20*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005; 23 (2)
(Ausgabe für Österreich), 20-26*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

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

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Speculum

Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie





Morphologie und Zytogenetik des Frühaborts – Eine embryoskopische Untersuchung von 456 verhaltenen Fehlgeburten

T. Philipp, A. Reiner,
K. Philipp

Mittels transzervikaler Embryoskopie kann bei Patientinnen mit einer verhaltenen Fehlgeburt der Embryo vor der geplanten Abortuskürettage *in toto*, ohne artifizielle Läsionen, untersucht werden. Chorionzotten können gezielt embryoskopisch gewonnen werden. 87 % der malformierten Embryonen bei der verhaltenen Fehlgeburt weisen Chromosomenaberrationen auf. Das Wiederholungsrisiko für die Chromosomenstörung und die beobachtete embryonale Malformation in nachfolgenden Schwangerschaften wird als nicht signifikant erhöht betrachtet und ist eine Erklärung dafür, daß trotz der hohen Rate an malformierten Embryonen die Prognose nach einer verhaltenen Fehlgeburt im Hinblick auf zukünftige Schwangerschaften in der Regel günstig ist.

Fand sich bei der Chromosomenanalyse des Abortmaterials ein normaler Chromosomensatz, kann der Nachweis einer embryonalen Malformation durch eine detaillierte morphologische Untersuchung des Embryos entscheidend sein. Bei schwerer Ausprägung ist es vorstellbar, daß die diagnostizierten Fehlbildungen die Ursache des Aborts sind. Diese Information würde ohne eine detaillierte morphologische Untersuchung des Embryos verloren gehen. Das Wiederholungsrisiko für den Abortus und die beobachteten Entwicklungsdefekte in folgenden Schwangerschaften richtet sich nach der Ursache der Malformation und kann individuell abgeschätzt werden.

Die Karyotypisierung des Abortmaterials wird derzeit nach wiederholten Fehlgeburten oder bei Aborten, die sich nach assistierter Konzeption (IVF, ICSI) ereignen, empfohlen. Der Nachweis einer embryonalen Fehlbildung mit normalem Chromosomensatz stellt insbesondere in diesen Fällen eine wichtige Zusatzinformation bei der Abklärung der Abortursache dar und kann besser als bisher Antworten auf die Frage der betroffenen Paare nach „der Ursache“ und der „Prognose in zukünftigen Schwangerschaften“ sowie eine frühzeitige, zielgerichtete Pränataldiagnostik in zukünftigen Schwangerschaften ermöglichen.

Einleitung

Spontane Aborte sind ein häufiges Ereignis in der menschlichen Fortpflanzung. So enden etwa 15–20 % der klinisch erkannten Schwangerschaften als Spontanabort [1]. Der überwiegende Teil dieser Aborte (ca. 80 %) ereignet sich in der Embryonalperiode. Jede Schwangerschaft, die unglücklich endet, ist für die betroffenen Paare ein einschneidendes emotionales Erlebnis. Insbesondere nach wiederholten Fehlgeburten oder bei Aborten, die sich nach assistierter Konzeption (IVF, ICSI) [2] ereignen, sind Antworten auf die Fragen nach „der Ursache“ und der „Prognose in zukünftigen Schwangerschaften“ wichtig.

Es sind zahlreiche Ursachen für Spontanaborte bekannt. Sie umfassen chromosomale, endokrinologische, autoimmunologische und exogene Ursachen. Obwohl bei spontan abortierten Embryonen und frühen Feten häufig Fehlbildungen gefunden werden [3], gehört die morphologische Untersuchung des Embryos beim Abort nicht zu den routinemäßig durchgeführten diagnostischen Maßnahmen. Der Embryo war bisher nur selten einer detaillierten morphologischen Beschreibung zugänglich. Aufgrund der Kleinheit und der Zerbrechlichkeit embryonaler Strukturen wird der Embryo zumeist durch die instrumentelle Ausräumung der Gebärmutterhöhle oder durch den spontanen Abgang zerstört. So fanden etwa bei pathologischen Untersuchungen Kalousek et al. [4] in nur 50 % der Fälle eine komplette Fruchtanlage, mit einem Embryo und Fruchtsack, und in 50 % der Fälle unvollständiges Material. Sind embryonale Fragmente im Ausräumungsmaterial vorhanden, besteht ein weiteres technisches Problem darin, artifiziel-

le Läsionen und Fragmentierungen von Malformationen zu unterscheiden.

Mittels transzervikaler Embryoskopie [5, 6] ist es möglich, den Embryo *in utero* darzustellen. Mit dieser Technik kann bei Patientinnen mit einer verhaltenen Fehlgeburt vor der geplanten Abortuskürettage der Embryo *in toto*, ohne artifizielle Läsionen, untersucht werden.

Ziel dieser Untersuchung war es, zu erfassen, ob Fehlbildungen des Embryos/frühen Fetus embryoskopisch dargestellt werden können. Auf die – soweit bekannte – Ätiologie der beobachteten Entwicklungsdefekte wird besonders eingegangen.

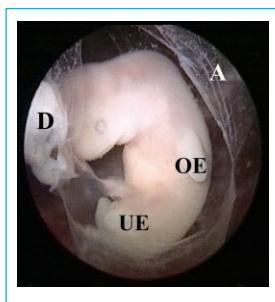
Patientinnen und Methode

Die im folgenden dargestellten Ergebnisse stammen aus einer detaillierten morphologischen und zytogenetischen Untersuchung an 512 Patientinnen, die wegen einer verhaltenen Fehlgeburt („missed abortion“) zur geplanten Abortus-Kürettage auf der gynäkologischen Abteilung des SMZ-Ost-Donauspitals aufgenommen wurden. Eine verhaltene Fehlgeburt wurde sonographisch definiert als ein Embryo oder früher Fetus, dessen Herzaktion fehlte. Ein Embryo wurde definiert als eine Frucht mit einer Scheitel-Steißlänge (SSL) von ≤ 30 mm, dessen Entwicklung vor der vollendeten 8. Entwicklungswoche (10. Schwangerschaftswoche) sistierte.

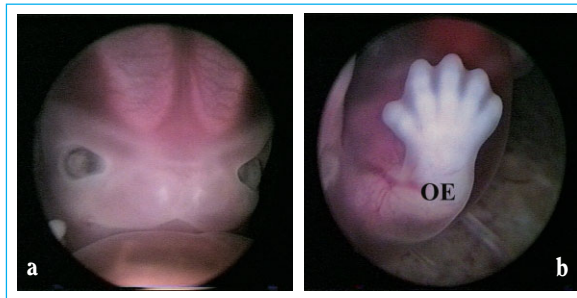
Nach Einverständniserklärung durch die Patientin wurde – vor der geplanten Kürettage – ein Continuous-flow-Hysteroskop

mit zusätzlichem Arbeitskanal (Ch 25 bis 8 mm) in das Cavum uteri eingeführt. Das Cavum uteri wurde mittels Ringerlösung druckgesteuert distendiert. Nach Lokalisation des Fruchtsacks wurden Dezidua und Chorion eröffnet. In der Chorionhöhle erfolgte die Inspektion des Embryos vorerst durch die durchsichtige Amnionmembran. Diese wurde eröffnet und der Embryo einer detaillierten morphologischen Inspektion unterzogen (Abb. 1). Eine komplette embryoskopische Untersuchung beinhaltet die Darstellung des embryonalen Kopfes, des Rumpfes, der Gliedmaßen und der Nabelschnur. Bilder der embryoskopisch erhobenen Befunde wurden digital gespeichert und von erfahrenen Embryopathologen nachbefundet.

Bei allen embryopathologischen Untersuchungen ist zu berücksichtigen, daß eine Interpretation der erhobenen Befunde nur im Zusammenhang mit der Beurteilung des jeweiligen Entwicklungsalters möglich ist [7]. Eine Abgrenzung von noch nicht abgeschlossenen Entwicklungsprozessen von echten Fehlbildungen, wie z. B. einer noch nicht erfolgten Verschmelzung der Gaumenfortsätze von einer echten persistierenden Gaumenspalte, einer noch entwicklungsphysiologischen und damit rückbildungsfähigen Nabelhernie von einer echten Omphalozele, kann ohne Einbeziehung des Entwicklungsalters nicht erfolgen (Abb. 2). Das Schwangerschaftsalter, das im klinischen Sprachgebrauch und bei Ultraschalluntersuchungen herangezogen wird, wurde in dieser Untersuchung nicht verwendet, da bei der verhaltenen Fehlgeburt die Frucht zumeist über Tage bis Wochen in der Gebärmutterhöhle retiniert wird.



1: Lateralansicht eines Embryos mit einer SSL von 13 mm. Nachdem das Amnion (A) mit einer Mikroschere eröffnet wurde, sind Gesichtstrukturen, obere (OE) und untere Extremität (UE) klar zu erkennen. (D) markiert den Dottersack.



2: Detailansicht des Gesichts (Abb. 2a) und der oberen Extremität (OE) (Abb. 2b) eines Embryos in der 7. Entwicklungswoche. Die Augenlider beginnen sich über den pigmentierten Augen auszubilden. Finger sind deutlich erkennbar, aber noch flossenartig. Bestimmte Handmalformationen, wie z. B. eine Syndaktylie, können erst nach der 7. Entwicklungswoche diagnostiziert werden.

Das Entwicklungsalter des Embryos wurde bei dieser Untersuchung sonographisch durch Messung der Scheitel-Steißlänge (SSL) und embryoskopisch durch Beurteilung der äußeren Gestaltmerkmale des Embryos bestimmt [8]. Durch die Beurteilung der äußeren Charakteristika kann die Embryonalperiode in verschiedene Entwicklungsstadien eingeteilt werden [9]. Das Entwicklungsalter eines toten Embryos / Fetus reicht vom Tag der Befruchtung bis zum Zeitpunkt des intrauterinen Absterbens.

Eine Karyotypisierung des Abortmaterials wurde in allen embryoskopisch untersuchten Fällen angestrebt. Chorionzotten wurden entweder mittels Kürettage oder gezielt embryoskopisch [10] gewonnen. Die gereinigten Chorionzotten wurden kultiviert und mittels G-Banden-Technik zytogenetisch analysiert (Zytogenetisches Labor, SMZ-Ost-Donauspital). Eine vergleichende genomische Hybridisierung mit Fluß-Zytometrie (Comparative genomic hybridisation with flow cytometry = CGH/FCM) [11] wurde in 51 Fällen erfolgreich angewandt (Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada).

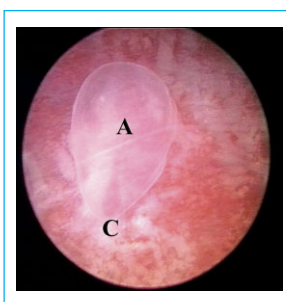
Ergebnisse

Von 512 Patientinnen mit einer verhaltenen Fehlgeburt konnten wir mittels transzervikaler Embryoskopie den Embryo oder frühen Fetus (32 Fälle) in 456 Fällen (89 %)

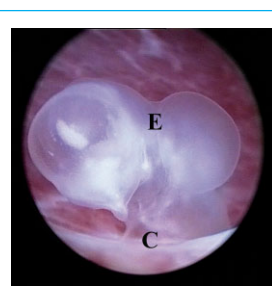
komplett embryoskopisch darstellen. Eine normale Embryonalentwicklung wurde in 53 (12 %) Fällen, eine abnormale Embryonalentwicklung in 403 Fällen (88 %) beobachtet.

Unter den malformierten Embryonen zeigten 202 generalisierte Entwicklungsstörungen (growth disorganized embryos = GD1–4 Embryo) [12, 13]. Beim GD1-Embryo (71 Fälle) fand sich ein leerer Fruchtsack mit fehlender Embryonalanlage. Dabei fehlten entweder Amnion und/oder Dottersack oder sie waren unterschiedlich gut ausgebildet (Abb. 3). Bei GD2-Embryonen (Abb. 4) war eine Unterscheidung von kranialem und kaudalem Embryonalpol nicht möglich. Es fand sich embryonales Gewebe bis 4 mm SSL-Länge, ohne Retinapigment. GD3-Embryonen maßen bis zu 10 mm. Retinapigment war zum Teil nachweisbar, Extremitätenknospen fehlten. GD4-Embryonen (Abb. 5) (über 10 mm SSL) zeigten eine erkennbare Gliederung in Kopf, Rumpf und Extremitätenknospen. Basierend auf der SSL und äußeren Charakteristika war der Kopf zu klein, Extremitäten in ihrer Entwicklung hochgradig retardiert.

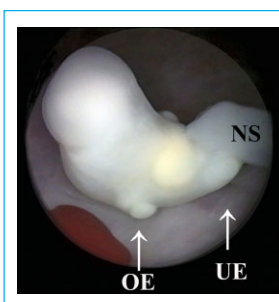
113 Embryonen zeigten eine Kombination verschiedener Entwicklungsdefekte: (1) Fusionen zwischen Gesicht und Rumpf, ein dysplastisches Gesicht und in ihrer Entwicklung retardierte Extremitäten, (2) Mikrozephalie, ein dysplastisches Gesicht, retardierte Extremitäten sowie häufig eine abnorm kurze Nabelschnur, (3) Mikrozephalie



3: Embryoskopische Darstellung eines leeren Fruchtsacks (GD1-Embryo). Die Embryonalanlage fehlt. Das Amnion (A) ist direkt am Chorion (C) adhärent. Die Schwangerschaft resultierte nach IVF. Ein abnormer Karyotyp (45,X) wurde zytogenetisch diagnostiziert.



4: GD2-Embryo mit einer SSL von 3 mm. Eine Unterscheidung von kranialem und kaudalem Embryonalpol ist nicht möglich. Der Embryo (E) ist direkt an der Chorionplatte (C) adhärent. Ein offenbar normaler Karyotyp (46,XY) wurde zytogenetisch diagnostiziert.



5: Der GD4-Embryo mit einer SSL von 10 mm zeigt eine erkennbare Gliederung in Kopf, Rumpf und Extremitätenknospen. Basierend auf der SSL ist der Kopf zu klein, Gesichtsstrukturen fehlen, obere (OE) und untere (UE) Extremitäten sind in ihrer Entwicklung hochgradig retardiert. (NS) markiert die Nabelschnur. Ein offenbar normaler Karyotyp (46,XY) wurde zytogenetisch diagnostiziert.

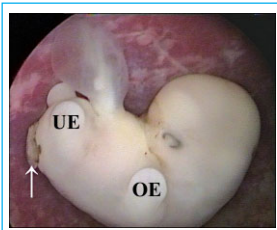
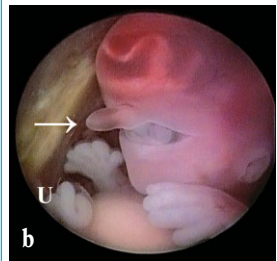
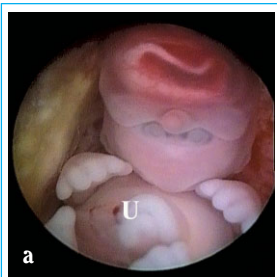
und retardierte Gliedmaßenentwicklung. 71 Fälle zeigten zusätzlich zu den oben beschriebenen kombinierten Defekten „spezifische“ Malformationen (Abb. 6–11), ähnlich wie sie bei Feten und Neugeborenen beobachtet werden können: Holoprosenzephalie (2 Fälle), Spina bifida (18 Fälle), Enzephalozelen (17 Fälle), Aneuzephalie (4 Fälle), Lippenspalten (7 Fälle), Extremitätenmalformationen (Syndaktylie, prä- und postaxiale Hexadaktylie, Spalthand, „limb reduction defects“) (15 Fälle), Amnionbandsyndrom (5 Fälle), Amnionadhäsion (1 Fall), Akardius (1 Fall), Thorakophagus (1 Fall). In 17 Fällen wurden isolierte Entwicklungsdefekte embryoskopisch diagnostiziert: Aneuzephalie (1 Fall), Mikrozephalie (2 Fälle), Extremitätenmalformationen (Polydaktylie, Syndaktylie, retardierte Extremitätenentwicklung, „limb reduction defect“) (13 Fälle) und Omphalozele (1 Fall).

439 von 456 (96 %) embryoskopisch untersuchten Fällen wurden erfolgreich karyotypisiert. 319 verhaltene Fehlgeburten zeigten eine Chromosomenaberration (73 %) (Tab. 1). In 205 Fällen wurde eine autosomale Trisomie (64 %), in 60 Fällen

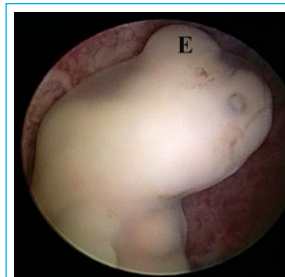
Tabelle 1: Zusammenfassung Morphologie und zytogenetischer Befund bei 456 verhaltenen Fehlgeburten (Zytogenetische Untersuchungen: Zytogenetisches Labor, SMZ-Ost, Donauespital, Abteilung für Pathologie, Vorstand Prof. Reiner)

| Morphologie | Zahl der Fälle N (%) | Zahl der Fälle karyotypisiert N (%) | Aborte mit Aberrationen N (%) |
|---------------------|-------------------------|--|----------------------------------|
| Normal | 53 (11,6) | 51 (96,2) | 22 (43,1) |
| GD1–GD4 | 202 (44,3) | 192 (95) | 131 (68,2) |
| Kombinierte Defekte | 184 (40,4) | 179 (97,3) | 155 (86,6) |
| Isolierte Defekte | 17 (3,7) | 17 (100) | 11 (60,0) |
| Total | 456 (100) | 439 (96,3) | 319 (72,7) |

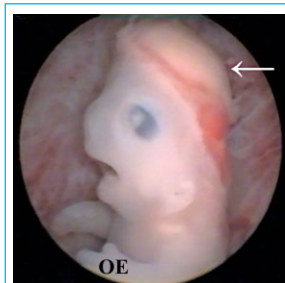
6: Vorderansicht (a) und Seitenansicht (b) eines triploiden (69,XXY) Embryos mit einer SSL von 21 mm. Eine einzige Orbita enthält 2 Augen (Synophthalmie). Es ist eine Rüsselnase vorhanden (Pfeil), die sich oberhalb des Medianauges befindet. Darmschlingen finden sich im proximalen Abschnitt der Nabelschnur (U) (physiologischer Nabelbruch).



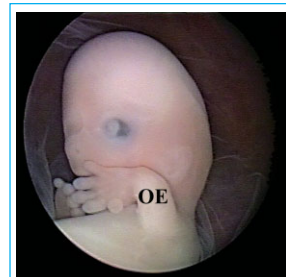
7: Lateralansicht eines triploiden (69,XXY) Embryos. Der mikrozephale Embryo zeigt eine für eine SSL von 15 mm retardierte obere (OE) und untere (UE) Extremitätenentwicklung, pathologische Verwachsungen zwischen Gesicht und Brust, sowie einen Neuralrohrdefekt (sakrale Spina bifida – Pfeil).



8: Detailaufnahme von lateral des kranialen Embryonalpols eines Embryos mit einer SSL von 14 mm. Der mikrozephale Embryo zeigt ein dysplastisches Gesicht und eine parietale Enzephalozele (E). Ein abnormer Chromosomensatz (45,X) wurde zytogenetisch diagnostiziert.



9: Seitenansicht eines Embryos von 22 mm SSL, mit normalem Karyotyp (46,XX). Der größte Teil des embryonalen Gehirns (Pfeil) liegt frei (Exenzephalie, Vorstadium einer Aneuzephalie). (OE) markiert die linke obere Extremität.



10: Ansicht von lateral eines mikrozephalen Embryos von 30 mm SSL mit normalem weiblichem Karyotyp (46,XX). Auffällig die Verkürzung und Verkrümmung der oberen Extremitäten (OE) sowie die eingesunkene Nasenwurzel.



11: Embryoskopische Aufnahme eines Thorakopagus von 34 mm SSL, von rechts seitlich. Zwei separate Köpfe und eine ausgeprägte Verschmelzung am Thorax und im oberen Bereich des Abdomens, sind zu erkennen. (A) markiert Reste des Amnions (Karyotyp: 46,XX).

eine Monosomie X (19 %) [14] und in 31 Fällen eine Polyploidie (10 %) [15] zytogenetisch diagnostiziert. Strukturelle Aberrationen lagen in 14 Fällen (4 %) vor. Eine Chromosomenanalyse beider Eltern wurde in 11 Fällen durchgeführt und zeigte die De novo-Entstehung der strukturellen Aberration in 6 Fällen.

Trisomien sämtlicher Autosomen, bis auf jene der Chromosomen 1 und 19, wurden zytogenetisch diagnostiziert. Die Häufigkeit der verschiedenen Trisomien variierte allerdings stark (Abb. 12). Diese Ergebnisse entsprechen bereits publizierten Daten anderer zytogenetischer Studien. Auch in diesen Studien wurde gezeigt, daß insbesondere bei embryonalen Aborten Trisomien nahezu sämtlicher Autosomen gefunden werden können und daß bei einer Trisomie die Chromosomen 16, 15, 21 und 22 am häufigsten betroffen sind [16, 17]. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, wurden bei 155 von 179 (87 %) der Embryonen mit kombinierten herdförmigen Defekten eine Chromosomenaberration zytogenetisch diagnostiziert. Bei einem normal ausgebildeten Embryo fanden wir dagegen nur in 22 von 51 Fällen (43 %) eine Chromosomenstörung. Bei einem Embryo mit einer generalisierteren Entwicklungsstörung (GD-Embryos) konnten wir in 68 % der Fälle eine Chromosomenaberration nachweisen. Morphologie und spezifischer zytogenetischer Befund sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Diskussion

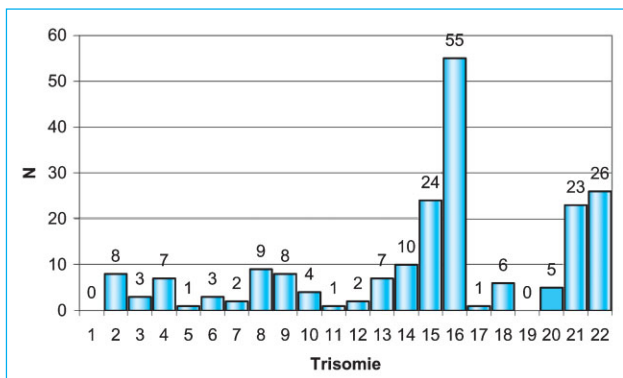
Unsere Ergebnisse zeigen, daß trotz der Kleinheit des Objekts Entwicklungsstörungen des Embryos/frühen Fetus embryosko-

Tabelle 2: Embryoskopischer und zytogenetischer Befund bei 456 verhaltenen Fehlgeburten (Zytogenetische Untersuchungen: Zytogenetisches Labor, SMZ-Ost, Donauespital, Abteilung für Pathologie, Vorstand Prof. Reiner)

| Karyotyp | Normale Morphologie | GD1-4 | Kombinierte Defekte | Isolierte Defekte |
|-------------------|---------------------|------------|---------------------|-------------------|
| XX/XY | 29 | 61 | 24 | 6 |
| Trisomie 2 | | 8 | | |
| Trisomie 3 | | 3 | | |
| Trisomie 4 | | 3 | 4 | |
| Trisomie 5 | | | 1 | |
| Trisomie 6 | | 3 | | |
| Trisomie 7 | | 1 | | 1 |
| Trisomie 8 | | 7 | | 2 |
| Trisomie 9 | | | | 8 |
| Trisomie 10 | | 4 | | |
| Trisomie 11 | | 1 | | |
| Trisomie 12 | | 2 | | |
| Trisomie 13 | 1 | | 5 | 1 |
| Trisomie 14 | | 1 | 9 | |
| Trisomie 15 | | 3 | 21 | |
| Trisomie 16 | | 55 | | |
| Trisomie 17 | | 1 | | |
| Trisomie 18 | 1 | 2 | 3 | |
| Trisomie 20 | 1 | 4 | | |
| Trisomie 21 | 16 | | 7 | |
| Trisomie 22 | | 14 | 12 | |
| Triploidie | 1 | 3 | 18 | 2 |
| Tetraploidie | | 4 | 3 | |
| 45,X | | 1 | 51 | 8 |
| Struktur-anomalie | 2 | 3 | 9 | |
| andere | | 8 | 1 | |
| kein Resultat | 2 | 10 | 5 | |
| Gesamt | 53 | 202 | 184 | 17 |

pisch dargestellt und mit etwas Kenntnis der normalen Embryonalentwicklung auch interpretiert werden können.

87 % der malformierten und nur 43 % der normalen Embryonen bei der verhaltenen Fehlgeburt weisen Chromosomenaberrationen auf [18, 19]. Es können also bei Embryonen und frühen Feten mit Entwicklungsdefekten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Chromosomenaberrationen für die Malformationen und damit für die Fehlgeburt verantwortlich gemacht werden. Die Hauptgruppen dieser Chromosomenstörungen, die bei malformierten Embryonen gefunden werden, sind autosomale Trisomien, gonosomale Monosomien 45,X und Polyploidien. Die überwiegende Mehrzahl dieser Chromosomenstörungen ist neu entstanden. Das Wiederholungsrisiko für die Chromosomenstörung und die beobachtete embryonale Malformation in nachfolgenden Schwangerschaften wird als nicht signifikant erhöht betrachtet [20] und ist eine Erklärung dafür, daß trotz der hohen Rate an malformierten Embryonen die Prognose nach einer verhaltenen Fehlgeburt im Hinblick auf zukünftige Schwan-



12: Häufigkeit unterschiedlicher Trisomien, die unter 439 erfolgreich karyotypisierten Aborten gefunden wurden. (Zytogenetische Untersuchungen: Zytogenetisches Labor, SMZ-Ost, Donauespital, Abteilung für Pathologie, Vorstand Prof. Reiner.)

gerschaften in der Regel günstig ist. Damit ist die Kenntnis einer zugrundeliegenden Chromosomenstörung bei einem malformierten Embryo die wichtigste objektive Grundlage für eine genetische Beratung der Eltern und für die Überwachung von zukünftigen Schwangerschaften.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Entwicklungsalter und nicht das Schwangerschaftsalter zur Beschreibung des Aborts herangezogen. Die Ergebnisse stammen aus einer detaillierten morphologischen und zytogenetischen Untersuchung an 424 Embryonen (93 %) und 32 frühen Feten (7 %). 319 dieser überwiegend embryonalen Aborte zeigten eine Chromosomenaberration (73 %). Diese Ergebnisse entsprechen bereits publizierten Daten anderer zytogenetischer Studien. Wird das Entwicklungsalter und nicht das Schwangerschaftsalter zur Beschreibung des Aborts herangezogen, zeigt sich, daß ein Großteil der aneuploiden Fruchtanlagen sehr früh (zumeist in der Embryonalperiode) abstirbt. So weisen etwa 70 % der embryonalen Aborte [21], aber nur etwa 4–7 % der fetalen Aborte, eine Chromosomenaberration auf [22]. Eine alleinige Chromosomenanalyse des embryonalen Abortmaterials ermöglicht eine Klärung der Abortursache in über 70 % der Fälle und erlaubt die Vermeidung weiterer diagnostischer Maßnahmen und unnötiger Therapien.

Fand sich hingegen bei der Chromosomenanalyse des Abortmaterials ein normaler Chromosomensatz, kann der Nachweis einer embryonalen Malformation durch eine detaillierte morphologische Untersuchung des Embryos entscheidend sein. Bei schwerer Ausprägung ist es vorstellbar, daß die diagnostizierten Fehlbildungen die Ursache des Aborts sind. Diese Information würde ohne eine detaillierte morphologische Untersuchung des Embryos verloren gehen. Das Wiederholungsrisiko richtet sich nach der Ursache der beobachteten Malformation und kann individuell abgeschätzt werden, da die beobachteten Entwicklungsstörungen nach Ausschluß einer chromosomalen Ursache ätiologisch heterogen sind. Einige der von uns embryoskopisch diagnostizierten Dysmorphiesyndrome (z. B. Amnion-Band-Syndrom, mehrlingspezifische Fehlbildungen wie z. B. siamesische Zwillinge und Akardius) werden als sporadisches Ereignis mit einem nicht signifikant erhöhten Wiederholungsrisiko in

folgenden Schwangerschaften gewertet [8, 23–25].

Bei anderen Fehlbildungen (z. B. isoliert auftretender Neuralrohrdefekt) wird eine multifaktorielle Ursache vermutet. Das Wiederholungsrisiko in zukünftigen Schwangerschaften wird empirisch ermittelt und beträgt etwa 4 %. Bei kombinierten embryonalen Entwicklungsdefekten und generalisierten Entwicklungsstörungen ist die Ätiologie nach Ausschluß einer zugrundeliegenden Chromosomenstörung derzeit unbekannt. Folgende Ursachen für die Entstehung der beobachteten Dysmorphiesyndrome werden diskutiert: Diese Malformationen können

- exogen durch Teratogene (ionisierende Strahlen, Medikamente oder andere Chemikalien, Infektionen in der Schwangerschaft, mütterliche Stoffwechselerkrankungen etc.) oder
- genetisch bedingt sein, d. h., sie können die Folge von z. B. Punktmutationen oder Mikrodeletionen sein, die durch die derzeit routinemäßig und von uns durchgeführte, mikroskopische Chromosomenuntersuchung nicht diagnostiziert werden können.

In jüngsten Arbeiten konnten mittels hochauflösender molekularzytogenetischer Techniken (Array-CGH) [26] submikroskopische genetische Defekte bei abortierten Feten mit multiplen Malformationen und einem normalen Karyotyp nachgewiesen werden. Letale Gendefekte bei einem Embryo mit Malformationen und normalem Karyotyp wären eine Erklärung dafür, warum ein normaler Chromosomensatz beim Abortus als prognostisch ungünstiges Zeichen im Hinblick auf zukünftige Schwangerschaften gewertet wird [27, 28] und ein hohes Wiederholungsrisiko in zukünftigen Schwangerschaften kann derzeit bei Nachweis embryonaler Malformationen und einem normalen Chromosomensatz nicht ausgeschlossen werden. Trotz dieser unvollständigen Information ist eine detaillierte Beschreibung der diagnostizierten Fehlbildungen bei einem abortierten Embryo von Nutzen, ermöglicht sie doch eine frühzeitige, zielgerichtete Pränataldiagnostik zum Ausschluß einer Wiederholung in zukünftigen Schwangerschaften.

Die Karyotypisierung des Abortmaterials wird derzeit nach wiederholten Fehlgeburten oder bei Aborten, die sich nach assistierter Konzeption (IVF, ICSI) ereignen,

empfohlen [29]. Der Nachweis einer embryonalen Fehlbildung mit normalem Chromosomensatz stellt insbesondere in diesen Fällen eine wichtige Zusatzinformation bei der Abklärung der Abortursache dar und kann besser als bisher Antworten auf die Frage der betroffenen Paare nach „der Ursache“ und der „Prognose in zukünftigen Schwangerschaften“ sowie eine frühzeitige, zielgerichtete Pränataldiagnostik in zukünftigen Schwangerschaften ermöglichen.

LITERATUR:

1. Warburton D, Fraser FC. Spontaneous abortion risk in man: Data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1964; 16: 1–9.
2. Philipp T, Feichtinger W, Van Allen M, Separovic ER, Rainer A, Kalousek DK. Abnormal embryonic development diagnosed embryoscopically in early intrauterine deaths after in vitro fertilization (IVF): A preliminary report of 23 cases. *Fertil Steril* 2004; 82: 1337–42.
3. Shiota K. Development and intrauterine fate of normal and abnormal human conceptuses. *Cong Anom* 1991; 31: 67–80.
4. Kalousek DK, Pantzar T, Tsai M, Paradise B. Early spontaneous abortion: Morphologic and karyotypic findings in 3912 cases. *Birth Defects* 1993; 29: 53–61.
5. Cullen MT, Reece A, Wetham J, Hobbins JC. Embryoscopy: Description and utility of a technique. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 82–6.
6. Philipp T, Kalousek DK. Transcervical embryoscopy in missed abortion. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 285–90.
7. Philipp T. Atlas der Embryologie. Embryoskopische Aufnahmen der normalen und abnormen Embryonalentwicklung. Facultas Verlag, Wien, 2004.
8. Dimmick JE, Kalousek DK. Developmental Pathology of the Embryo & Fetus. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1992.
9. O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos. *Carneg Instn Publ*, Washington DC, 1987; 637.
10. Ferro J, Martinez MC, Lara C, Pellicer A, Remohi J, Serra V. Improved accuracy of hysteroembryoscopic biopsies for karyotyping early missed abortions. *Fertil Steril* 2003; 80: 1260–4.
11. Lomax B, Tang S, Separovic E, Philipps D, Hillard E, Thomson T, Kalousek DK. Comparative genomic hybridization in combination with flow cytometry improves results of cytogenetic analysis of spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1516–21.
12. Philipp T, Kalousek DK. Generalized abnormal embryonic development in missed abortion: Embryoscopic and cytogenetic findings. *Am J Med Genet* 2002; 111: 41–7.
13. Poland BJ, Miller JR, Harris M, Livingston J. Spontaneous abortion: A study of 1961 women and their conceptuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 102 (suppl): 5–32.
14. Philipp T, Kalousek DK. Morphology of the 45,X embryo: an embryoscopic study. *Am J Med Genet* 2003; 120: 314–9.
15. Philipp T, Grillenberger K, Separovic ER, Philipp K, Kalousek DK. Effects of triploidy on early human development. *Prenat Diagn* 2004; 24: 276–81.
16. Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebels R, Hammans W, Hentemann M, Osmer R, Rauskolb R, Hansmann I. 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: 656–63.
17. Stephenson M, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case control study. *Hum Repr* 2002; 17: 446–51.
18. Kalousek DK, Pantzar T, Tsai M, Paradise B. Early spontaneous abortion: Morphologic and karyotypic findings in 3912 cases. *Birth Defects* 1993; 29: 53–61.
19. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: Factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003; 18: 1724–32.
20. Warburton D, Kline J, Stein Z, Hutzler M, Chin A, Hassold T. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? – Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 465–83.
21. Jauniaux E, Barnea E, Edwards R. Embryonic medicine and therapy. Oxford University Press, New York, 1997.
22. Craver RD, Kalousek DK. Cytogenetic abnormalities among spontaneously aborted previable fetuses. *Am J Med Gen* 1987; 3: 113–20.
23. Kalousek DK, Bamforth S. Amnion rupture sequence in previable fetuses. *Am J Med Genet* 1988; 31: 63–73.
24. Philipp T, Kalousek DK. Amnion rupture sequence in a first trimester missed abortion. *Prenat Diagn* 2001; 21: 835–8.
25. Philipp T, Separovic ER, Philipp K, Reiner A, Kalousek DK. Transcervical fetoscopic diagnosis of structural defects in four first trimester monochorionic twin intrauterine deaths. *Prenat Diagn* 2003; 23: 964–9.
26. Le Caignec C, Baceno M, Saugier-Verber, Jacquemont S, Joubert M, David A, Frebourg T, Rival J. Detection of genomic imbalances by array based comparative genomic hybridization in fetuses with multiple malformations. *J Med Gen* 2005; 42: 121–8.
27. Osagawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73: 300–4.
28. Stephenson M, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case control study. *Hum Repr* 2002; 17: 446–51.
29. Wolf GC, Horger EO. Indication for examination of spontaneous abortion specimens: A reassessment. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 5: 1364–7.

**Dr. med. Thomas Philipp**

Geboren 1965 in Wien. Medizinstudium an der Universität Wien von 1983 bis 1989. Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, SMZ-Ost-Donauspital. Arzt für Allgemeinmedizin seit 1999. Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, SMZ-Ost-Donauspital seit 1998.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Tom Philipp
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, SMZ-Ost-Donauspital
A-1220 Wien, Langobardenstraße 122
E-Mail: thomas.philipp@wienkav.at

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](#)