

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Die Bedeutung des mütterlichen Alters für die Entstehung von numerischen Chromosomenaberrationen

Sancken U, Burfeind P, Engel W

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (2), 109-114

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

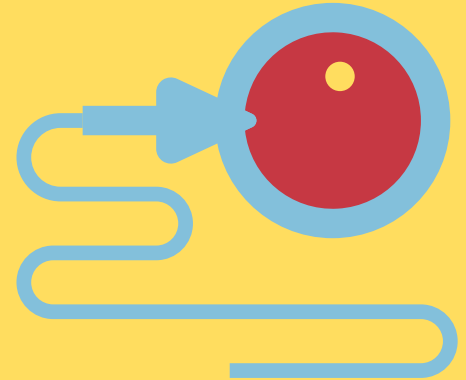
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

SAVE THE DATE

11. DVR KONGRESS

27.11.-29.11.2025



Messe und Congress Centrum
Halle Münsterland **MÜNSTER**

Prof. Dr. rer. nat. Nina Neuhaus
Prof. Dr. med. Frank Tüttelmann
Prof. Dr. med. Volker Ziller

From Bench to Bedside and Back

Die Bedeutung des mütterlichen Alters für die Entstehung von numerischen Chromosomenaberrationen

U. Sancken, P. Burfeind, W. Engel

Im Gegensatz zum väterlichen Alter, das die Häufigkeit einiger monogener Erkrankungen bei Neugeborenen beeinflussen kann, steht das steigende mütterliche Alter in einem signifikanten Zusammenhang mit einer Zunahme numerischer Chromosomenanomalien. Diese Tatsache erhält neuerdings eine wachsende Bedeutung, denn allein in den letzten zehn Jahren hat sich die Zahl der Schwangerschaften geradezu verdoppelt, die nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien als altersbedingt indikationswürdig für eine pränatale Chromosomenanalyse eingestuft werden. Ergebnisse aktueller Untersuchungen weisen darauf hin, daß der zeitliche Beginn der Menopause, also das biologische Alter der Oozyten, einen stärkeren Einfluß auf die Entstehung von numerischen Chromosomenaberrationen hat als allein das chronologische Alter einer Frau. Dieser Zusammenhang wird durch neueste britische Perinatalerhebungen gestützt, wonach die Prävalenz numerischer Chromosomenanomalien nach dem 45. Lebensjahr nicht etwa weiter ansteigt, sondern konstant bleibt bzw. sogar etwas sinkt. Da die Menge intakter Oozyten mit der basalen Konzentration des follikelstimulierenden Hormons (FSH) korreliert, wird diskutiert, ob die Messung dieses Hormons zur Abschätzung des Risikos für Aneuploidien verwendet werden kann. Mögliche Konsequenzen für die genetische Beratung werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Maternales Alter, Aneuploidie, Non-Disjunction, follikelstimulierendes Hormon

Influence of Maternal Age on the Formation of Numerical Chromosome Aberrations. In contrast to the paternal age which can influence the prevalence of some monogenic diseases, an increase in maternal age shows a significant correlation with a higher number of numerical chromosome anomalies. More recently, this issue has drawn more and more attention, because in the last ten years the number of pregnancies has doubled where the indication for a prenatal chromosome analysis was because of advanced maternal age. Results from more recent studies indicate that the onset of menopause, i.e. the biological age of oocytes influences the risk of numerical chromosome anomalies to a higher rate as compared to the chronological age of a woman. This aspect is supported by recent birth data in the UK demonstrating that the prevalence of numerical chromosome anomalies is not increasing after the maternal age of 45 years. The amount of intact oocytes correlates with basal concentration of follicle-stimulating hormone (FSH). The usefulness to measure this hormone for risk estimation of aneuploidies is described. Consequences for genetic counselling are discussed. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2005; 2 (2): 109–14.

Key words: maternal age, aneuploidy, non-disjunction, follicle-stimulating hormone

Kürzlich berichteten wir über den Zusammenhang zwischen dem steigenden väterlichen Alter und der Zunahme einiger *De-novo*-Mutationen, die beispielsweise zum Apert-Syndrom, der Achondroplasie und zu einer Reihe anderer genetisch bedingten Erkrankungen führen [1]. Im Gegensatz dazu beeinflusst das maternale Alter die Häufigkeit einer gänzlich anderen Mutationsform, nämlich die numerischer Chromosomenanomalien. Vergleicht man die männliche und weibliche Keimzellentwicklung, so wird sofort deutlich, daß der wesentliche Unterschied in der verlängerten Prophase I (Dictyotän) der weiblichen Meiose liegt. Diese bereits intrauterin einsetzende Phase kann sich über ca. 50 Jahre bis zur Follikelreifung erstrecken, in der die Meiose fortgesetzt wird. Es wird davon ausgegangen, daß dieser lang andauernde Oozytenarrest für den Anstieg von Fehlverteilungen der Chromosomen bzw. Chromatiden verantwortlich ist.

Die Vermutung, daß eine Zunahme kindlicher Chromosomenaberrationen in einem kausalen Zusammenhang mit dem Alter der Mütter steht, wurde bereits im Jahre 1909 geäußert [2] und schon früh am Beispiel des Down-Syndroms genauer beschrieben [3]. Speziell für die Trisomie 21, deren Prävalenz bei Geburt mit Abstand die höchste unter allen Trisomien ist, konnte die Relation zwischen mütterlichem Alter und Häufigkeit von betroffenen Kindern durch zahlreiche Studien inzwischen sehr genau ermittelt werden [4–8]. Für Trisomien anderer

Chromosomen, z. B. der Trisomien 13 und 18, liegen solche Zahlen nicht annähernd in dieser statistischen Robustheit vor. Bei einigen Aberrationen steht noch nicht einmal mit Sicherheit fest, ob überhaupt eine Altersabhängigkeit besteht. Noch vager sind die theoretischen Ansätze, mit denen die Mechanismen zur Entstehung chromosomaler Fehlverteilungen erklärt werden. Insbesondere die Rolle der Zellalterung bei diesen Prozessen ist bis heute nicht ansatzweise verstanden.

Diese Zusammenhänge bekommen vor dem Hintergrund der aktuellen Altersprogression werdender Mütter eine neue Relevanz, die zukünftig auch in der genetischen Beratung berücksichtigt werden muß.

Empirischer Hintergrund

Das durchschnittliche mütterliche Alter steigt in der deutschen Population, wie in allen westlichen Industriestaaten, stetig an und erreichte in den Jahren 2001/2002 mit einem mittleren Entbindungsalter von 31 Jahren sein bisheriges Maximum [9, 10]. Die Tendenz ist weiterhin steigend (Abb. 1A). Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen:

1. Der Anteil schwangerer Frauen mit erhöhtem Risiko für bestimmte numerische Chromosomenaberrationen, nach Altersindikation also Frauen ab dem 35. Lebensjahr, erhöht sich drastisch. Lag er 1990 noch unter 10 %, so stieg er im Laufe von nur 13 Jahren (bis 2002) auf über 20 % (Abb. 1B). Danach hätte heute also jede fünfte Schwangere in Deutschland eine Indikation zur pränatalen Chromosomenanalyse.
2. Zu Beginn der Pränataldiagnostik in den 1970er Jahren konnte berechtigterweise davon ausgegangen

Eingegangen: 21.02.2005; akzeptiert nach Revision: 31.03.2005

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Göttingen
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. W. Engel, Institut für Humangenetik, Heinrich-Düker-Weg 12, D-37073 Göttingen;
E-Mail: wengel@gwdg.de

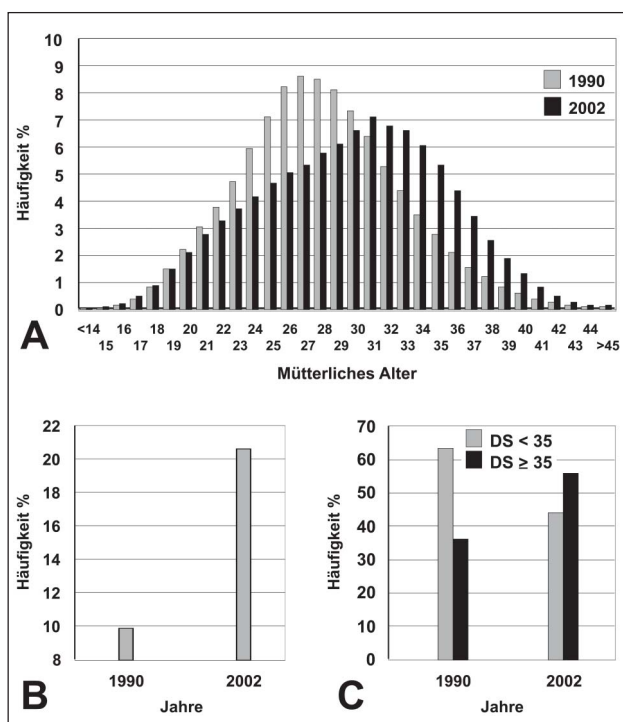


Abbildung 1: Vergleich der maternalen Alterssituation in den Jahren 1990 und 2002; **A:** Profile für die Geburtenhäufigkeiten bezogen auf das jeweilige maternale Alter bei Entbindung für 1990 (grau) und 2002 (schwarz); **B:** Anteil von entbindenden Frauen im Alter von 35 Jahren und darüber 1990 und 2002; **C:** Relative Häufigkeit von Neugeborenen mit Down-Syndrom bei Müttern über und unter 35 Jahren in den Jahren 1990 und 2002

werden, daß trotz des höheren Risikos für Chromosomenstörungen bei älteren Schwangeren, der Anteil betroffener Neugeborener deutlich in der Gruppe der jüngeren Schwangeren zu finden ist. Das zahlenmäßige Verhältnis zwischen älteren und jüngeren Frauen lag eindeutig auf seiten der jüngeren Frauen. Durch die Altersprogression der letzten Jahre hat sich dieses Verhältnis jedoch umgekehrt. Diese Tatsache wird von vielen Gynäkologen, Humangenetikern und selbst von einflußreichen pränataldiagnostischen Verbänden in Deutschland immer noch nicht realisiert. Dabei reicht ein einfaches Rechenexempel aus, um diesen Zusammenhang sofort nachzuvollziehen: Angenommen, 95 % der Schwangeren wären jünger als 35 (vergleichbar mit den Verhältnissen in den 1970er Jahren) und hätten ein durchschnittliches Risiko von 0,1 % für ein Kind mit einer Trisomie 21, während die restlichen 5 % – ältere Frauen – ein Risiko von 1 % hätten. Bei 100.000 Schwangerschaften müßte dann von 95 betroffenen Kindern in der jüngeren und von 50 betroffenen Kindern in der älteren Altersgruppe ausgegangen werden, also von einer Überzahl bei den jungen Frauen. Im Vergleich dazu die heutige Situation: 80 % jüngere Frauen mit einem durchschnittlichen Risiko von 0,1 % und 20 % ältere Frauen mit einem durchschnittlichen Risiko von 1 %. Das Verhältnis kehrt sich völlig um: Nur 80 der betroffenen Kinder stammen von den jüngeren, dagegen 200 von den älteren Frauen. Die Zahlen für dieses Beispiel sind natürlich konstruiert, um eine schnelle Kopfrechnung zu ermöglichen, das Prinzip ist allerdings korrekt. Genaue Verhältnisse lassen sich Abbildung 1C entnehmen. Eine rezent veröffentlichte US-amerikanische Untersuchung bestätigt diesen Zusammenhang. Dort stieg der Anteil Neugeborener mit Triso-

mie 21 in der Gruppe der über 35jährigen Mütter von 25 % im Jahr 1980 auf 50 % im Jahr 2002 [11].

Die Empirie, aus der solche Zahlen hergeleitet werden können, verdient eine besondere Beachtung, denn wir müssen uns fragen, wie robust und zuverlässig sie überhaupt sind; erstens bezogen auf den Typ der Aberration, zweitens auf den Zeitpunkt der Beobachtung bzw. Zählung und schließlich bezogen auf die tatsächliche Existenz einer Altersabhängigkeit. Die letzte Frage läßt sich für die Trisomien 13, 18 und 21 sicher beantworten, es besteht eine signifikante Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. Bei den gonosomalen Aberrationen fällt die Antwort nicht eindeutig aus. Lediglich die Monosomie X (Turner-Syndrom) tritt definitiv altersunabhängig auf [12]. Beim Klinefelter-Syndrom und anderen Fehlverteilungen der Geschlechtschromosomen liegt die Hauptursache für das zusätzliche X-Chromosom in einem Fehler bei der paternalen Meiose [13]. Nach neuerer Literatur liegt offenbar auch eine maternale Altersabhängigkeit vor [14]. Bei den Triploidien wurde kürzlich eine signifikante Altersabhängigkeit nachgewiesen [15]. Allerdings widerspricht diese Feststellung aus einem Populationsregister auf Hawaii den Beobachtungen anderer Studien, die keinen Alterszusammenhang für Triploidien erkennen können [16–18]. Es ist keinesfalls so, daß diese Zusammenhänge allesamt aus Geburtenregistern ermittelt wurden, sondern zu einem großen Teil auch aus pränatalen Karyotypisierungen, teilweise sogar aus speziellen Untersuchungen früher IVF-Embryonen.

Die Empirie, aus der wir heute unsere Informationen über die Prävalenzen chromosomaler Aberrationen beziehen, läßt sich grob auf drei zeitliche Abschnitte begrenzen, auf die ca. 10.–13. Woche (Chorionzottenbiopsie), die 14.–20. Woche (Amniozentese) und schließlich auf die Geburt. Nur die Register der Neugeborenen mit Trisomie 21 besitzen eine gut reproduzierbare statistische Robustheit. Aus insgesamt 9 großen Studien, die noch nicht oder nur sehr bedingt dem Einfluß der pränatalen Diagnostik ausgesetzt waren, konnte an 5 Millionen konsekutiven Geburten mit ca. 4500 betroffenen Neugeborenen eine sehr genaue Zuordnung der Trisomie 21-Prävalenzen zu jedem einzelnen maternalen Lebensjahr ermittelt werden. Diese Register wurden mehr oder weniger vollständig von verschiedenen Autoren evaluiert [6, 7]. Auch spätere Perinatalerhebungen – die bedeutendste und zahlenmäßig größte stammt von Morris et al. [19] – verifizieren die bereits in den 1970er und 1980er Jahren erhobenen Daten. Zwischen dem 20. und dem 45. Lebensjahr bestehen zwischen all diesen Studien also kaum nennenswerte Prävalenz-Abweichungen, wenngleich die neueren Register zu tendenziell höheren Prävalenzen bei den über 30jährigen Müttern neigen. Diese Tendenz läßt sich mit den beträchtlich weiterentwickelten medizinischen Möglichkeiten begründen (Sectiones, verbesserte Perinatalmedizin), mit denen heutzutage betroffene Kinder zur Welt kommen können und als Neugeborene registriert werden. Unter den geburtsmedizinischen Bedingungen der 1970er Jahre lagen keine vergleichbaren Überlebenschancen in der Spätschwangerschaft vor, deshalb wurden auch weniger betroffene Neugeborene registriert. Neben diesen geringen Unterschieden zwischen den alten und neueren Erhebungen treten vor allem in den Randbereichen der maternalen Alterskala sehr überraschende Abweichungen auf. Bei den sehr jungen, 14- bis 16jährigen Frauen konnte in einigen Studien eine Zunahme der Prävalenz für Trisomie 21

nachgewiesen werden [8], in anderen Studien war dieser Anstieg jedoch nicht erkennbar [6]. Aufgrund der geringen Zahl extrem junger Mütter bedarf es wohl noch weiterer Studien, um diesbezüglich signifikante Zusammenhänge herzustellen. Auf der anderen Seite der Skala, nämlich bei den Müttern zwischen 45 und 55 Jahren, konnten unter den Bedingungen der allgemeinen Altersprogression inzwischen aber genügend Geburten registriert werden, um mit Sicherheit aussagen zu können, daß ein weiterer Anstieg der Prävalenz für die Trisomie 21 jenseits des 45. Lebensjahres nicht mehr stattfindet. Nach den jüngsten Erhebungen von Morris et al. [19] gehen die Prävalenzzahlen sogar wieder zurück, selbst bei über 50jährigen Müttern. Unter Anwendung des Modells nach Morris et al. [19] besitzt eine 50jährige Frau ein Risiko von höchstens 3 % für ein Kind mit einer Trisomie 21, während z. B. das Modell von Cuckle et al. [6] auf ein Risiko von ca. 15 % extrapoliert (Abb. 2). Dieses Phänomen ist ein empirischer Vorgriff auf die offensichtliche Tatsache, daß es einen Unterschied zwischen einem chronologischen und einem biologischen Alter gibt, der speziell im nächsten Abschnitt „Aneuploidien und mütterliches Alter“ diskutiert wird.

Für die Trisomien 13 und 18 existiert aufgrund ihrer viel geringeren Häufigkeit keine der Trisomie 21-Prävalenz vergleichbare Datendichte für betroffene Neugeborene. Eine weitverbreitete Methode, die Trisomie 18-Prävalenzen in ähnlicher Weise auf die einzelnen maternalen Lebensjahre zu projizieren wie es für die Trisomie 21 möglich ist, besteht darin, jeweils ein Zehntel der Trisomie 21-Prävalenz pro maternalem Lebensjahr als entsprechende Trisomie 18-Prävalenz zu definieren [20]. Eine hohe Verlässlichkeit von Prävalenzdaten, die aufgrund solcher Methoden erhoben werden, muß ebenso angezweifelt werden wie die Inter- und Extrapolation beobachteter Aneuploidien aus den kurzen zeitlichen Phasen der Chorionzottenbiopsie und Amniozentese auf den Gesamtverlauf der Schwangerschaft. Da solche Untersuchungen aufgrund einer spezifischen Indikation vorgenommen werden, unterliegen die daraus ermittelten Prävalenzzahlen einem erheblichen Bias. Auch ist sicherlich nicht davon auszugehen, daß die maternale Altersverteilung schwangerer Frauen nach CVS oder Amniozentese der allgemeinen Altersverteilung einer Population entspricht. Erwartungsgemäß bleibt auch die Vergleichbarkeit der auf diese Weise ermittelten Prävalenzzahlen hinter jener zurück, die sich auf der Basis

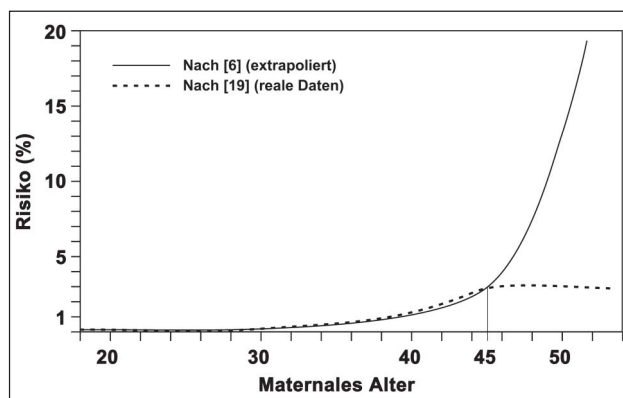


Abbildung 2: Risikokurven für Neugeborene mit einer Trisomie 21 bezogen auf das maternale Alter (in Jahren) nach den Tabellen von Cuckle et al. [6] (durchgezogene Kurve) und Morris et al. [19] (gestrichelte Kurve)

von Perinatalerhebungen ergibt. Daraus läßt sich schließen, daß allein für die Trisomie 21, und auch nur für die Prävalenzen der Neugeborenen, eine valide und zuverlässige Datengrundlage existiert. Andere Aneuploidien lassen sich zwar mehr oder weniger deutlich mit dem maternalen Alter korrelieren, doch können die Prävalenz-Spannweiten je nach Studie, je nach Schwangerschaftsphase, ja selbst nach geographischen Regionen [21] sehr unterschiedlich ausfallen.

Aneuploidien und mütterliches Alter

Gemessen an der großen Zahl von Studien, die zur Aufklärung der Aneuploidie-Entstehung und speziell zum Zusammenhang mit Alterungsprozessen tierischer und menschlicher Oozyten durchgeführt wurden, wissen wir heute relativ wenig über die zugrundeliegenden Prozesse. Von einer plausiblen und anerkannten Beschreibung für einen solchen Entstehungsmechanismus sind wir weit entfernt. Das liegt einerseits daran, daß kein allgemeiner Mechanismus existiert. Entstehungsprozesse von Aneuploidien sind offenbar chromosomenspezifisch. Je nach Chromosomentyp liegen Verteilungsfehler unterschiedlich häufig in der Meiose I oder II vor, generell unterscheiden sich Chromosomen in ihrer Anfälligkeit für Fehlverteilungen und die maternale Altersabhängigkeit verläuft nicht für alle Chromosomenaberrationen nach einem einheitlichen Muster [22]. Andererseits besteht immer noch Unklarheit darüber, ob bereits intrauterin eine gewisse Zahl aberranter Primordialfollikel angelegt ist, deren Reifung über viele Jahre selektiv vermieden wird und erst durch Abnahme des Oozytenpools (Atresie, Reifungszyklen) in viel späteren Jahren mit höherer Wahrscheinlichkeit heranreifen können (Abb. 3A). Die-

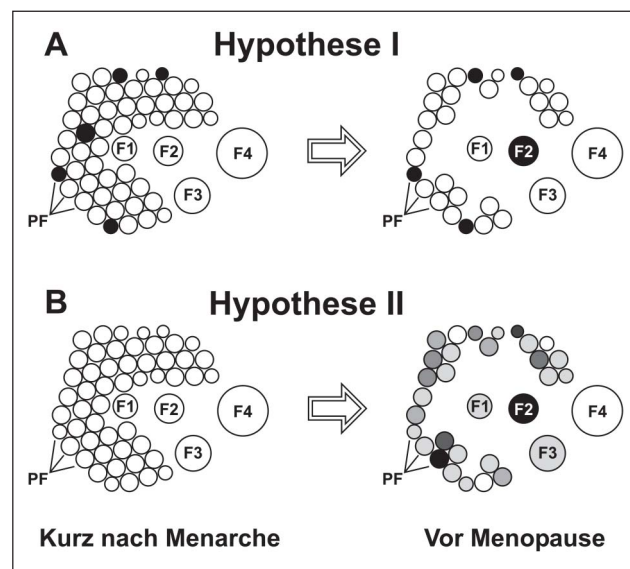


Abbildung 3: Gegenüberstellung der zur Zeit diskutierten hypothetischen Modelle über die Zunahme von Aneuploidien mit fortschreitendem maternalen Alter (PF: Primordialfollikel; F1 bis F4: verschiedene Follikel); **A:** Aberrante Oozyten (schwarz) sind bereits intrauterin angelegt. Zu Beginn der Reproduktionsphase (Menarche) stehen sie in einem geringen Verhältnis zur Zahl euploider Oozyten. Dieses Verhältnis verändert sich aber im Laufe der Zeit zu ihren Ungunsten, bis schließlich zum Ende der Reproduktionsphase (Menopause) eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Follikelentwicklung aus aberranten Zellen besteht; **B:** Der ursprünglich euploide Oozytenpool verändert sich unter dem Einfluß von akkumulierenden Teratogenen und Alterungsprozessen mit der Zeit. Die Menge von Oozyten mit einer Anfälligkeit für Non-Disjunktionen (graduell von hellgrau bis schwarz) nimmt zu, während der Oozytenpool insgesamt vor allem durch Oozytenatresie abnimmt.

ser durch viele Untersuchungen gestützten Hypothese I (Abb. 3A) steht eine andere Hypothese II (Abb. 3B) gegenüber, die durch neuere Untersuchungen eine immer größere Bedeutung gewinnt. Danach sind es vor allem zeitlich akkumulierende Teratogene und Alterungsprozesse der Oozyten, speziell des Spindelapparats, die die Oozytenqualität immer weiter einschränken und somit chromosomale Fehlverteilungen mit der Zeit wahrscheinlicher werden lassen [23]. Ein Vergleich beider Modelle ist in Abbildung 3 dargestellt.

Für die Hypothese I sprechen Ergebnisse bei der Maus, wonach eine artifizielle Oozytenreduktion durch partielle Ovariectomie zu einem früheren Ende der Reproduktionsphase führt, dem eine Phase gehäuft Auftretens von aneuploiden Oozyten vorangeht. Interessanterweise tritt das Maximum beobachteter Aneuploidien nicht direkt vor dem Ende der Reproduktionsperiode, sondern zeitlich versetzt auf [24]. Das wesentlich Neue an diesem Ansatz ist die Feststellung, daß der Einfluß des maternalen Alters auf die Zunahme von Aneuploidien nicht *per se* chronologischer Natur ist. Man muß vielmehr zwischen einem chronologischen und einem biologischen Alter der Oozyten unterscheiden, wobei das biologische Alter vom Einsetzen der Menopause aus rückwärts zählt. Anders ausgedrückt ist die Anzahl der im späteren Reproduktionsalter verbliebenen Oozyten offenbar wichtiger als deren Alter selbst – eine Feststellung, die deutlich die Hypothese stützt, wonach schon früh ein aneuploider Oozytenbestand angenommen wird, der aber erst spät in die Follikelreifung eintritt bzw. die Meiose fortsetzt.

Daten aus vergleichbaren Untersuchungen bei unilateral ovariectomierten Frauen liegen unseres Wissens nicht vor. Dennoch wurde über einen anderen Ansatz versucht, Parallelen bei Frauen aufzuzeigen. So führten Kline et al. [25] ausgedehnte Untersuchungen an Frauen durch, bei deren Aborten eine Trisomie 21 diagnostiziert oder deren Kinder mit einer Trisomie 21 geboren wurden, und verglichen deren Alter bei Eintritt in die Menopause mit dem von Kontrollfrauen. Die Menopause begann bei den Testpersonen im Durchschnitt mehr als ein Jahr frü-

her. Untersuchungen von Akande et al. [26] und Ubaldi et al. [27] unterstützen den Zusammenhang von reduzierter Oozytenzahl und früh einsetzender Menopause. Deren Studien zeigten, daß die Qualität der Oozyten bei Frauen vor IVF mit dem noch vorhandenen Oozytenpool korrelieren. Die Größe des Oozytenpools wurde dabei aus der Höhe der basalen FSH-Werte abgeleitet. Auch hier zeigte sich ein direkter Zusammenhang zwischen der Zahl der noch verbliebenen Oozyten und dem Eintrittsalter in die Menopause. Dabei war wiederum die Oozytenmenge und nicht das chronologische Alter der Frauen entscheidend. Möglicherweise ergibt sich aus diesen Erkenntnissen eine Erklärung dafür, daß die neuesten Prävalenzdaten für die Trisomie 21 bei Frauen ab 45 Jahren [19], wie bereits beschrieben, so unerwartet niedrig bleiben bzw. nicht weiter ansteigen. Etwa 20 % der Frauen sind über ihr 45. Lebensjahr hinaus noch fertil und können erfolgreich schwanger werden [28]. Offensichtlich ist die Oozytenatresie bei diesen Frauen deutlich geringer ausgeprägt als bei Frauen, die bereits kurz vor der Menopause stehen. Entsprechend günstig wäre das Verhältnis unbelasteter gegenüber aberranter Oozyten. Abbildung 4 zeigt die Konsequenz aus dieser Prämisse. Ausgehend vom Einsetzen der Menopause anstelle des tatsächlichen, chronologischen Alters einer Frau, würde der Anstieg an Aneuploidien zu individuell unterschiedlichen Zeiten beginnen. In dem in Abbildung 4 dargestellten Beispiel würde das Risiko von 1 % für eine Trisomie 21, also dem allgemeinen Altersrisiko einer 40-jährigen Frau, individuell bei 37, 40 und 45 Jahren liegen, abhängig vom Eintrittsalter in die Menopause. Bei den allgemeinen Angaben von altersbedingten Risiken hätten wir es demnach mit Durchschnittswerten einer individuellen Variabilität zu tun. Der nach Morris et al. [19] festgestellte Bruch im kontinuierlichen Risikoanstieg ließe sich dadurch erklären, daß sich diese Variabilität nach dem 45. Lebensjahr nur noch auf eine kleine Gruppe fertiler Frauen bezieht, deren ausgedehnte Fertilität offensichtlich auf eine noch ausreichende Menge relativ unbelasteter Oozyten zurückzuführen ist.

Zusammenfassend lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Mit dem früheren Einsetzen der Menopause ist ein erhöh-

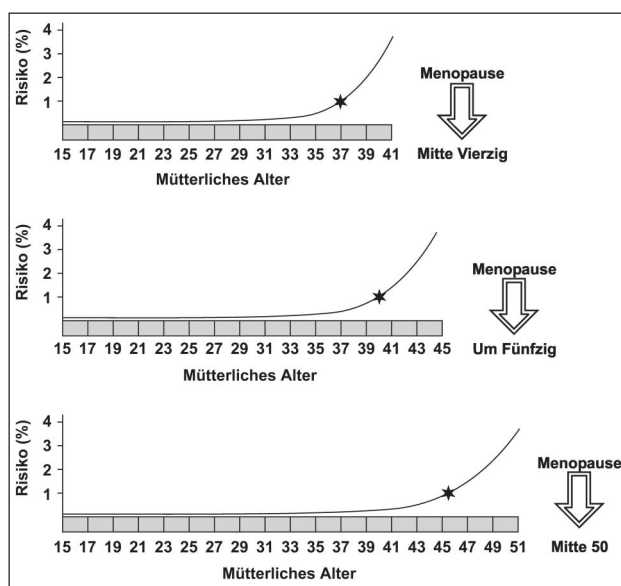


Abbildung 4: Veränderung des Zeitpunktes der Risikozunahme für die Trisomie 21 in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der einsetzenden Menopause (Sternchen markieren die 1 %-Risikoschwelle)

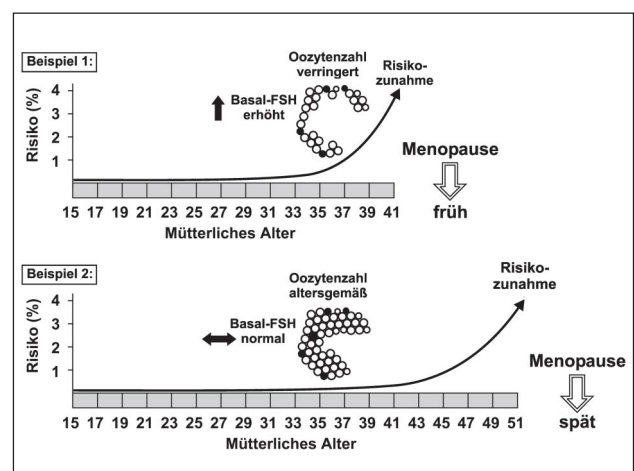


Abbildung 5: Darstellung des hypothetischen Zusammenhangs zwischen Menopause, Oozytenzahl, Basal-FSH-Werten und Aneuploidie-Risiko. **Beispiel 1:** Die früh einsetzende Menopause korreliert mit einer geringen Oozytenzahl, einer erhöhten Basal-FSH-Konzentration und einer frühen Zunahme des Aneuploidie-Risikos. **Beispiel 2:** Die spät einsetzende Menopause korreliert mit einer normalen Oozytenzahl, einer normalen Basal-FSH-Konzentration und einer späten Zunahme des Aneuploidie-Risikos.

tes Risiko für das Auftreten von Aneuploidien verbunden. Dies ist auf eine verringerte Oozytenzahl zurückzuführen, die sich indirekt durch Messungen der basalen FSH-Werte am etwa 3.–5. Zyklustag korrelieren läßt (Abb. 5). Bisher wurden aber noch keine Studien durchgeführt, die geprüft haben, ob bei jungen Frauen mit erhöhten Basal-FSH-Werten häufiger bzw. bei älteren Frauen mit niedrigen Basal-FSH-Werten vermindert numerische Chromosomenanomalien auftreten.

Ursache numerischer Aberrationen: Chromosomale oder Einzelchromatid- Non-Disjunktion?

Die Hypothese, nach der vor allem die Akkumulation von Zellschädigungen und Alterungsprozessen der Oozyten mit der Zeit, primär während der Meiose I, immer häufiger zu chromosomalen Fehlverteilungen führt, basiert auf neueren Beobachtungen hinsichtlich des Mechanismus der Non-Disjunktion. Noch vor wenigen Jahren ging man von einer zufälligen Fehlverteilung ganzer Chromosomen aus (chromosomale Non-Disjunktion), die bereits in der Anaphase der Meiose I erkennbar war. Neuere Untersuchungen zeigen, daß ein solcher Mechanismus zwar beobachtet wird, aber nicht das Hauptprinzip der Entstehung von Aneuploidien, speziell Trisomien und Monosomien, darstellt. Wolstenholme und Angell [29], Pellestor et al. [30] sowie Kuliev et al. [31] beobachteten in nicht fertilisierten menschlichen Oozyten wesentlich häufiger überzählige oder fehlende freie Chromatiden (Einzelchromatid-Non-Disjunktion) als komplette, unbalanciert verteilte Chromosomen (chromosomale Non-Disjunktion). Pellestor et al. [30] konnten zudem zeigen, daß die Häufigkeit von Einzelchromatid-Non-Disjunktionen im Vergleich zu anderen Verteilungsfehlern sehr viel deutlicher mit dem maternalen Alter korreliert.

Wolstenholme und Angell [29] gehen davon aus, daß die Kohäsion des bivalenten Komplexes während des langen Aufenthalts in der Prophase I immer stärker abgeschwächt wird. In instabilen Konfigurationen können sogar alle 4 Kinetochore unabhängig voneinander aktiv sein. Tatsächlich ist die Funktion der sogenannten Cohäsine, die den Zusammenhalt des Bivalents gewährleisten, vor allem auf die Zentromer-Region beschränkt. Eine eventuell alterungsbedingte Degradation des Cohäsins im Kinetochor-Bereich könnte schnell zu einer vorzeitigen Trennung der Chromatiden führen, die sich dann frei und nach Zufall kombinierbar in der Äquatorialebene anordnen würden. Die oft beobachtete heterozygote Aufteilung der Zentromere spricht sehr für einen solchen Mechanismus.

Nach Lamb et al. [32] hängt die Bildung freier Chromatiden außerdem von der Häufigkeit und Position der Chiasmata ab. Diese Studie zeigte, daß bei der Mehrzahl von Non-Disjunktionen Chiasmata in der Nähe des Zentromers oder in der telomeren Region vorliegen, bei älteren Frauen signifikant häufiger in der Zentromerregion. Auch wird postuliert, daß viele Non-Disjunktionen, die der Meiose II zugeordnet werden, tatsächlich das Resultat von Fehlern in der Meiose I sind. Die neue Sichtweise bezüglich der Entstehung von Aneuploidien hat also auch weitreichende Folgen bezüglich der Überprüfung bisher verwendeter Erklärungsmodelle. Zumindest wird durch die neu beschriebenen Entstehungsmechanismen für

Aneuploidien die zweite Hypothese gestützt (Abb. 3B), wonach sekundäre Veränderungen, die über lange Zeiträume in den Oozyten akkumulieren, den eigentlichen Zusammenhang zwischen fortschreitendem maternalen Alter und der zunehmenden Häufigkeit von Aneuploidien erklären. Aber welches sind diese Teratogene und zellschädigenden Prozesse? Und welchen Anteil haben sie tatsächlich am Gesamtbild? Hat nur eine der beschriebenen Hypothesen Gültigkeit oder können sie sich eventuell zu einem neuen Modell ergänzen, das in keinem Widerspruch zu den bisher beobachteten Phänomenen steht? Dies ist sicherlich ein Problem weiterer Grundlagenforschung.

Bedeutung für die genetische Beratung

Für die genetische Beratung ergeben sich folgende Konsequenzen aus den empirischen Aspekten dieser Übersicht:

Bedingt durch die Altersprogression der letzten 10–15 Jahre hat der Anteil Neugeborener mit einem Down-Syndrom in der Gruppe der 35jährigen und älteren Mütter auf über 50 % zugenommen. Das widerspricht der bisherigen Beratungspraxis, wonach dieser Anteil bei lediglich 20–30 % liegen soll.

Der Zusammenhang zwischen den meisten Aneuploidien und dem maternalen Alter entspricht keinem pauschalen Muster, sondern ist chromosomenspezifisch. Bei der Trisomie 16 wird z. B. ein linearer, aber bei der Trisomie 21 ein exponentieller Verlauf beobachtet. Ein schwacher Effekt liegt dagegen bei großen Chromosomen vor [22, 33, 34].

Exakte und zuverlässige Prävalenzverläufe bezogen auf die einzelnen maternalen Lebensjahre liegen ausschließlich für die Trisomie 21 vor. Entsprechende Prävalenzverlaufsmodelle für andere Aneuploidien (speziell für die Trisomien 13 und 18) sind mehr oder weniger konstruiert. Extrapolationen des Prävalenzverlaufs bei der Trisomie 21 über den ausreichend erfaßten Bereich maternaler Lebensjahre hinaus (< 20 Jahre bzw. > 45 Jahre) sind problematisch. Eine Prävalenz-Zunahme bei den sehr jungen Müttern ist widersprüchlich dokumentiert, eine exponentielle Prävalenzzunahme bei Müttern im Alter über 45 Jahren findet keine Bestätigung. Vielmehr steigt das Risiko bei über 45jährigen Müttern nicht weiter an.

Bei der Maus konnte gezeigt werden, daß eine partielle Ovariectomie zu einer Verkürzung der Reproduktionsperiode und damit verbunden zu einem frühen Anstieg der Aneuploidierate führt. Für Frauen ist dieser Zusammenhang bisher noch nicht beschrieben worden. Allerdings ist bei Frauen bekannt, daß bei abnehmender Oozytenzahl die basalen FSH-Werte ansteigen. Unter Berücksichtigung dieser Untersuchungen wäre daher zu prüfen, inwiefern basale FSH-Werte bei Frauen einen direkten Hinweis auf das Risiko für numerische Chromosomenanomalien geben können. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob die dargestellten Ergebnisse genügend aussagekräftig sind, um daraus die Indikation für eine Pränataldiagnostik herzuleiten.

Literatur:

1. Engel W, Laccone F, Sancken U. Das väterliche Alter aus human-genetischer Sicht. J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1: 263–7.
2. Shuttleworth GE. Mongolism imbecility. Br Med J 1909; 2: 661–5.
3. Penrose LS. The relative effect of paternal and maternal age in mongolism. J Genet 1933; 27: 219–24.

4. Hecht CA, Hook, EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: A critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994; 14: 729–38.
5. Hecht CA, Hook, EB. Rates of Down syndrome at livebirth by one-year maternal age intervals in studies with apparent close to complete ascertainment in populations of European origin. *Am J Med Genet* 1996; 62: 376–85.
6. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 387–402.
7. Bray I, Wright DE, Davies C, Hook, EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: A meta-analysis of nine published sets. *Prenat Diagn* 1998; 18: 9–20.
8. Hook EB. Maternal age, paternal age, and human chromosome abnormality: Nature, magnitude, and mechanisms of effects. In: DellarcoVL, Voytek PE (eds). *Aneuploidy, etiology and mechanisms*. Plenum Press, New York, London, 1985; 117–32.
9. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1992 für die Bundesrepublik Deutschland. Metzler-Poeschel, Stuttgart, 1992; 78.
10. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2004 für die Bundesrepublik Deutschland. Metzler-Poeschel, Stuttgart, 2004; 52.
11. Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet* 2005; (in press).
12. Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M. Monosomy X: a chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 1980; 8161: 167–9.
13. Bojesen A, Juul S, Gravhold CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A nation registry study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 622–6.
14. Eichenlaub-Ritter U. Parental age-related aneuploidy in human germ cells and offspring: a story of past and present. *Environ Mol Mutagen* 1996; 28: 211–36.
15. Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of triploidy in a population-based birth defects registry, Hawaii, 1986–1999. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 319–23.
16. Uchida IA, Freeman VC. Triploidy and chromosomes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 65–9.
17. Rochon L, Vekemans MJ. Triploidy arising from a first meiotic non-disjunction in a mother carrying a reciprocal translocation. *J Med Genet* 1990; 27: 724–6.
18. Ford JH, Wilkin HZ, Thomas P, McCarthy C. A 13-year cytogenetic study of spontaneous abortion: Clinical applications of testing. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1996; 36: 314–8.
19. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002; 9: 2–6.
20. Sancken U, Bartels I, Louwen F, Eiben B. A retrospective evaluation of second-trimester serum screening for fetal Trisomy 18: Experience of two laboratories. *Prenat Diagn* 1999; 19: 947–54.
21. EUROCAT. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/index.html>
22. Wyrobek AJ, Aardema M, Eichenlaub-Ritter U, Ferguson L, Marchetti F. Mechanisms and targets involved in maternal and paternal age effects on numerical aneuploidy. *Environ Mol Mutagen* 1996; 28: 254–64.
23. Cohen J. Sorting out chromosome errors. *Science* 2002; 296: 2164–6.
24. Brook JD, Gosden RG, Chandley AC. Maternal ageing and aneuploid embryos – Evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet* 1984; 66: 41–5.
25. Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D. Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 395–404.
26. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, Keay SD, Jenkins JM. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Hum Reprod* 2002; 17: 2003–8.
27. Ubaldi F, Rienzi L, Baroni E, Ferrero S, Iacobelli M, Minasi MG, Sapienza F, Martinez F, Cobellis L, Greco E. Implantation in patients over 40 and raising FSH levels – a review. *Placenta* 2003; 24 (Suppl B): 34–8.
28. Jansen RP. Fertility in older women. *IPPF Bull* 1984; 18: 4–6.
29. Wolstenholme J, Angell RR. Maternal age and trisomy – a unifying mechanism of formation. *Chromosoma* 2000; 109: 435–8.
30. Pellestor F, Andréo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112: 195–203.
31. Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y, Verlinsky Y. Chromosomal abnormalities in a series of 6,733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies. *Reprod Biochem Online* 2003; 6: 54–9.
32. Lamb NE, Yu K, Shaffer J, Feingold E, Sherman SL. Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 91–9.
33. Warburton D, Kinney A. Chromosomal differences in susceptibility to meiotic aneuploidy. *Environ Mol Mutagen* 1996; 28: 237–47.
34. Benadiva CA, Kligman I, Munne S. Aneuploidy 16 in human embryos increases significantly with maternal age. *Fertil Steril* 1996; 66: 248–55.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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