

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



## Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Aborten

Wieacker P, Gromoll J, Hehr U, Ludwig M

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2005; 2 (3), 148-150

[www.kup.at/repromedizin](http://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

# Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Aborten

P. Wieacker<sup>1</sup>, U. Hehr<sup>2</sup>, J. Gromoll<sup>3</sup>, M. Ludwig<sup>4</sup>

In diesen Empfehlungen wird auf die Möglichkeiten genetischer Diagnostik bei Spontanaborten und insbesondere bei habituellen Aborten eingegangen.

**Schlüsselwörter:** Spontanaborte, habituelle Aborte, Chromosomenaberrationen, monogene und polygene Ursachen

**Recommendations for Genetic Diagnostics in Abortions.** Recommendations for genetic diagnostics in spontaneous abortions and recurrent miscarriages are discussed. *J Reproductive Med Endocrinol* 2005; 2 (3): 148–50.

**Key words:** spontaneous abortions, recurrent abortions, chromosomal aberrations, monogenic and polygenic causes

Etwa 70 % aller Konzeptionen enden in einem Spontanabort, wobei sich ca. 80 % davon vor der 12. Schwangerschaftswoche ereignen [1].

Die Wahrscheinlichkeit eines Spontanabortes ist u. a. von folgenden Faktoren abhängig:

- mit fortschreitender Schwangerschaft nimmt die Wahrscheinlichkeit eines Spontanabortes ab,
- mit zunehmendem Alter der Schwangeren nimmt die Spontanabortrate zu,
- mit der Anzahl vorausgegangener klinischer Aborte steigt die Wahrscheinlichkeit für einen erneuten Abort an (Tab. 1).

Nach der formalgenetischen Einteilung erblich bedingter Erkrankungen kommen folgende genetische Faktoren als Abortursache in Frage:

- Chromosomenaberrationen
- monogen erbliche Erkrankungen
- polygen-multifaktorielle Erkrankungen

## Chromosomenaberrationen

Chromosomenstörungen stellen nach derzeitigem Wissen die häufigste genetische Ursache für Fehlgeburten dar. Aus genetischer Sicht ist es bedeutsam zu unterscheiden, welche genetische Diagnostik am Abortmaterial bei einem Spontanabort oder bei den Eltern bei habituellen Aborten möglich bzw. angezeigt ist.

### Zytogenetische Diagnostik am Abortmaterial bei einem Spontanabort

Es besteht eine starke natürliche Selektion gegen Embryonen und Feten mit Chromosomenaberrationen. Die Häufigkeit von Chromosomenstörungen in Präimplantationsembryonen wird auf etwa 30 % geschätzt, während sie bei Neugeborenen durchschnittlich nur noch 0,6 % beträgt. Die Wahrscheinlichkeit eines chromosomal bedingten Aborts ist um so höher, je früher der Abort eingetreten ist. Bei Spontanaborten im ersten Trimenon werden Chromosomenaberrationen in etwa 50 %, bei Aborten

**Tabelle 1:** Wiederholungswahrscheinlichkeit eines Aborts in Abhängigkeit vorausgegangener Aborte [2]

Anzahl vorausgegangener Aborte	Abortrisiko bei weiterer Schwangerschaft
1	16 %
2	25 %
3	45 %
4	54 %

ten im zweiten Trimenon in etwa 20 % der Fälle festgestellt. Dabei handelt es sich vor allem um Trisomien, deren Häufigkeit mit dem mütterlichen Alter zunimmt, sowie Polyploidien, Monosomien und strukturelle Aberrationen (Tab. 2, 3). In etwa 5 % der chromosomal auffälligen Spontanaborte werden strukturelle Chromosomenaberrationen festgestellt.

Nach einem chromosomal aberranten Abort sollten im Rahmen einer genetischen Beratung die Bedeutung und

**Tabelle 2:** Häufigkeit von Aberrationen in Aborten im ersten und zweiten Trimenon (mod. nach [3])

Trisomien	63 %
Triploidie	12 %
Monosomie X	11 %
Tetraploidie	9 %
Strukturelle Aberrationen	5 %

**Tabelle 3:** Einfluß des mütterlichen Alters auf die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten (mod. nach [3])

Mütterliches Alter (Jahre)	Aborte mit Chromosomenaberrationen			
	insgesamt	Trisomie	Polyloidie	45,X
< 25	40,0 %	14,3 %	12,9 %	10,0 %
25–29	40,5 %	21,5 %	12,8 %	4,6 %
30–34	55,4 %	37,5 %	11,4 %	3,8 %
35–39	67,8 %	48,3 %	10,2 %	5,9 %
> 39	82,2 %	80,0 %	0 %	0 %

Eingegangen: 08.07.2005; akzeptiert nach Revision 09.07.2005

Aus dem <sup>1</sup>Institut für Humangenetik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, dem <sup>2</sup>Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik Regensburg, dem <sup>3</sup>Institut für Reproduktionsmedizin, Universität Münster und dem <sup>4</sup>Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie  
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Peter Wieacker, Institut für Humangenetik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, D-39120 Magdeburg, Leipziger Straße 44; E-Mail: peter.wieacker@medizin.uni-magdeburg.de

Wiederholungswahrscheinlichkeit einer Chromosomenaberration bei einer weiteren Schwangerschaft sowie deren mögliche Konsequenzen erörtert und gegebenenfalls weiterführende Untersuchungen angeboten werden.

Bei einer numerischen Chromosomenstörung ist für die Abschätzung der Wiederholungswahrscheinlichkeit die Art der Aberration von Bedeutung. Im Falle einer Trisomie ist neben der Möglichkeit eines Keimzellen-Mosaiks, das auch bei anderen Aberrationen vorkommen kann, die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für die Non-Disjunction zu berücksichtigen. Im Falle eines Keimzellen-Mosaiks für eine Trisomie ist ein erhöhtes Risiko für eine Homotrisomie (Wiederholung der gleichen Trisomie) abzuleiten. Im anderen Fall wäre auch das Risiko für eine Heterotrisomie (Auftreten einer anderen Trisomie) erhöht. Nach einer kürzlich veröffentlichten Studie von Warburton et al. [4], die Trisomien im Rahmen von Pränataldiagnostik oder Spontanaborten berücksichtigt, ist das Wiederholungsrisiko für eine Trisomie sowohl nach einer prinzipiell lebensfähigen (Trisomie 13, 18, 21) als auch nach einer nicht lebensfähigen Trisomie über das mütterliche altersbedingte Risiko erhöht. Für eine individuelle Risikoabschätzung sind die Art der Trisomie und das Alter der Mutter beim Auftreten der Trisomie von Bedeutung.

Eine strukturelle Aberration kann *de novo* entstanden oder auf eine elterliche Chromosomenanomalie zurückzuführen sein. Aus diesem Grund ist beim Nachweis einer strukturellen Aberration im Abortmaterial eine Chromosomenanalyse der Eltern indiziert. Bei einer *de novo* strukturellen Aberration im Abortmaterial dürfte die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei einer erneuten Schwangerschaft nicht erhöht sein, wenn man von der seltenen Möglichkeit eines Keimzellen-Mosaiks bei einem Elternteil absieht. Beim Vorliegen einer elterlichen strukturellen Chromosomenaberration ist die Wahrscheinlichkeit eines chromosomal aberranten Aborts und einer unbalancierten Chromosomenaberration bei einem Neugeborenen erhöht (s. habituelle Aborte).

#### Konsequenzen

1. Bei einem Spontanabort kann eine Chromosomenanalyse des Abortmaterials in ca. der Hälfte der Fälle zur Identifizierung der Ursache beitragen. Für die Chromosomenanalyse werden Chorionzotengewebe oder embryonale/fetale Gewebeanteile benötigt. Das Probenmaterial muß in sterilem Nährmedium (notfalls in steriler Kochsalzlösung) so schnell wie möglich an das untersuchende Labor geschickt werden.
2. Im Fall eines aberranten Karyotyps ist eine genetische Beratung zu veranlassen.
3. Im Fall eines unauffälligen weiblichen Karyotyps ist zu berücksichtigen, daß eine Kontamination mit mütterlichen Zellen zu einem falsch negativen Ergebnis führen kann.
4. Ferner ist das meistens eingeschränkte Auflösungsvermögen bei der Chromosomenbeurteilung an Abortmaterial zu berücksichtigen, so daß strukturelle Aberrationen übersehen werden können. Aus diesem Grund ist bei habituellen Aborten mit unauffälligen Karyotypen eine Chromosomenanalyse der Eltern angezeigt.

#### Zytogenetische Diagnostik bei habituellen Aborten

Unter habituellem Abort versteht man nach gynäkologischer Definition das Auftreten von drei und mehr Fehlgeburten hintereinander bis zur 20. Schwangerschaftswo-

che. Diese Definition ist für eine genetische Beurteilung nicht sinnvoll, da aus genetischer Sicht das aufeinanderfolgende Auftreten von Aborten und der Zeitpunkt bis zur 20. Schwangerschaftswoche nicht relevant sind. Aus genetischer Sicht bedeutsam sind vielmehr das Auftreten mehrerer Aborte oder die Kombination von Aborten, Totgeburten oder Fehlbildungen sowie geistiger Behinderung in der Familienanamnese, unabhängig davon, ob gesunde Kinder – auch zwischen den Aborten – geboren wurden.

Bei wiederholten Spontanaborten ist die Wahrscheinlichkeit einer balancierten strukturellen Chromosomenaberration bei einem Elternteil erhöht. Dabei werden typischerweise Robertson'sche Translokationen, reziproke Translokationen und Inversionen festgestellt. Die Häufigkeit solcher Aberrationen ist von den Auswahlkriterien abhängig. Je nach Studie werden auch unterschiedliche Häufigkeiten angegeben, was durch die Größe der Patientenkollektive und mögliche Selektionskriterien bei der Patientenrekrutierung erklärt werden kann. Insgesamt werden bei zwei oder mehr Aborten Chromosomenaberrationen bei etwa 3 % aller Elternpaare gefunden [5–8]. Bei drei und mehr Aborten findet man eine nur noch leicht höhere Rate an elterlichen Aberrationen [8]. Bei einem oder mehr Aborten sowie einer Totgeburt oder einem Kind mit Fehlbildungen wird in etwa 5,4 % der Paare eine strukturelle Aberration bei einem Elternteil festgestellt [1]. Bei einem oder mehr Aborten sowie weiteren Aborten oder Kindern mit Fehlbildungen in der Verwandtschaft beträgt diese Wahrscheinlichkeit etwa 10 % [1].

Bei Frauen mit habituellen Aborten wurde in einigen Studien [9, 10] teilweise eine präferenzielle Inaktivierung des einen X-Chromosoms (> 90 % der Zellen) beobachtet. Bei Frauen ist normalerweise von den beiden X-Chromosomen das eine X-Chromosom weitgehend inaktiviert. Die Inaktivierung des einen X-Chromosoms erfolgt in der Phase der Implantation, wobei nach dem Zufallsprinzip entweder das paternale oder das maternale X-Chromosom inaktiviert wird, so daß statistisch etwa die Hälfte der Zellen das paternale X-Chromosom und die andere Hälfte das maternale X-Chromosom im aktiven Zustand aufweist. Eine präferenzielle X-Inaktivierung kann verschiedene Ursachen haben. Eine präferenzielle X-Inaktivierung wird u. a. beim Überträgerstatus für einige X-chromosomale Erkrankungen, bei X/Autosomen-Translokationen, bei Mutationen des für die X-Inaktivierung verantwortlichen XIST-Gens oder mit zunehmendem Alter beobachtet [11]. Eine Untersuchung hinsichtlich einer eventuellen präferenziellen Inaktivierung des einen X-Chromosoms bei Frauen mit habituellen Aborten bei ansonsten leerer Familienanamnese kann derzeit allerdings nicht empfohlen werden, weil sich die Ursache einer präferenziellen X-Inaktivierung oft nicht eruieren läßt.

#### Konsequenzen

1. Bei zwei und mehr Aborten sowie bei Totgeburt oder dem Auftreten ungeklärter Fehlbildungen bzw. geistiger Behinderung in der Familie ist eine genetische Beratung angezeigt.
2. Bei zwei und mehr Fehlgeburten ist eine Chromosomenanalyse der Eltern angezeigt, um eine eventuelle Aberration bei einem Elternteil zu erkennen.
3. Bei einem oder mehr Aborten in Kombination mit Totgeburt oder Fehlbildungen bzw. geistiger Behinderung bei einem Kind ist ebenfalls eine Chromosomenanalyse der Eltern angezeigt.

## Monogene Erkrankungen

Bei verschiedenen monogen erblichen Erkrankungen ist das Abortrisiko erhöht. Zu berücksichtigen sind dabei X-chromosomal-dominante Erkrankungen mit Letalität im männlichen Geschlecht (z. B. Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger, Orofaziodigitales Syndrom I, Goltz-Gorlin-Syndrom, Aicardi-Syndrom). Bestimmte autosomal-dominant erbliche Erkrankungen gehen mit hoher intrauteriner Mortalität einher. Zum Beispiel wird die Zyklopie als schwerste Manifestation der Holoprosenzephalie 46mal häufiger bei Embryonen als bei Neugeborenen gesehen. Ferner kann eine erhöhte intrauterine Mortalität bei Homozygotie für bestimmte autosomal-dominante Erkrankungen wie Achondroplasie oder bei Homozygotie für autosomal-rezessive Letalmutationen in bislang unbekanntenen Genen vorliegen. Letztere Möglichkeit ist vor allem bei Verwandtenehen mit habituellen Aborten zu berücksichtigen.

### Konsequenz

Bei habituellen Aborten sollte eine detaillierte Familienanamnese über drei Generationen erhoben werden. Bei Verdacht auf ursächliche monogen erbliche Erkrankungen können gegebenenfalls Gentests zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.

## Polygen-multifaktorielle Ursachen

Polygen-multifaktorielle Erkrankungen können Ursachen von Fehlgeburten sein. So werden bei Embryonen 2mal häufiger Aneuploidien, 9mal häufiger Spina bifida, 8mal häufiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und 9mal häufiger Polydaktylie beobachtet als bei Neugeborenen [12].

Ferner gehen bestimmte mütterliche Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen und Autoimmunerkrankungen mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko einher. Beim Antiphospholipid-Syndrom beträgt das Abortrisiko etwa 45 % [13].

Bei etwa 12–15 % der Frauen mit habituellen Aborten werden Fehlbildungen des Uterus beobachtet [14]. Diese treten meistens isoliert, selten im Rahmen übergeordneter Syndrome (z. B. Hand-Fuß-Uterus-Syndrom, Rüdiger-Syndrom, Craniofrontonasales Syndrom) auf.

Störungen der Blutgerinnung kommen als Abortursache in Frage, da ein intaktes Gerinnungssystem u. a. für eine normale plazentare Blutversorgung notwendig ist. Relevant sind dabei Mutationen der Gene für die Gerinnungsinhibitoren Protein S, Protein C und Antithrombin sowie Mutationen der Faktoren II, V (APC-Resistenz) und XII. Die Wertigkeit der einzelnen Faktoren bei habituellen Aborten wird derzeit kontrovers diskutiert, so daß die Bestimmung des thrombophilen Risikos bei Aborten ungeklärter Ursache sinnvoll sein kann [15].

### Konsequenzen

1. Im Rahmen der ätiologischen Abklärung von Aborten sollten die pathologischen Befunde von Embryonen/

Feten hinsichtlich möglicher diagnoseweisender Fehlbildungen berücksichtigt werden.

2. Mütterliche Erkrankungen wie Endokrinopathien und Autoimmunerkrankungen sollten ausgeschlossen werden.
3. Bei habituellen Aborten sollte nach eventuellen Uterusfehlbildungen gesucht werden.
4. Nach Ausschluß anderer Abortursachen kann eine Diagnostik hinsichtlich eines thrombophilen Risikos zur Abgrenzung der Abortursache beitragen.

## Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Professor Schwinger und Professor Engel für die Diskussion.

### Literatur:

1. Pauer HU, Von Beust G, Bartels I. Zytogenetische Ursachen von Aborten. *Reproduktionsmedizin* 1999; 15: 124–32.
2. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet* 1990; 336: 673–5.
3. Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel 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.
4. Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 376–85.
5. Pantzar JT, Allanson JE, Kalousek DK, Pollard BJ. Cytogenetic findings in 318 couples with repeated spontaneous abortion: a review of experience in British Columbia. *Am J Med Genet* 1984; 17: 615–20.
6. Diedrich U, Hansmann I, Janke D, Opitz O, Probeck HD. Chromosome anomalies in 136 couples with a history of recurrent abortions. *Hum Genet* 1983; 65: 48–52.
7. Castle D, Bernstein R. Cytogenetic analysis of 688 couples experiencing multiple spontaneous abortions. *Am J Med Genet* 1988; 29: 549–56.
8. Lippman-Hand A, Vekemans M. Balanced translocations among couples with two or more spontaneous abortions: are males and females equally likely to be carriers? *Hum Genet* 1983; 65: 252–7.
9. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CA, Blancato J, Hoffman EP. Highly skewed X-chromosome inactivation is associated with recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 252–54.
10. Beaver CL, Stephenson MD, Penaherrera S, Jiang RH, Kalousek DK, Hayden M, Field L, Brown CJ, Robinson WP. Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomy in women ascertained on the basis of recurrent spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 399–407.
11. Wieacker P, Jakubiczka S, Volleth M. Genetische Aspekte von Aborten. *Reproduktionsmedizin* 2002; 18: 83–7.
12. Engel W, Wieacker P. Genetik in der Reproduktionsmedizin. In: Schirren C, Anselm R, Balkenohl M, Engel W, Freundl G, Frick-Bruder V, Haidl G, Schill WB, Weidner W, Weissauer W. *Unerfüllter Kinderwunsch*. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2003.
13. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 37–50.
14. Simpson JL. Genetics of the female reproductive ducts. *Am J Med Genet* 1999; 29: 224–39.
15. Brenner B. Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 290–5.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

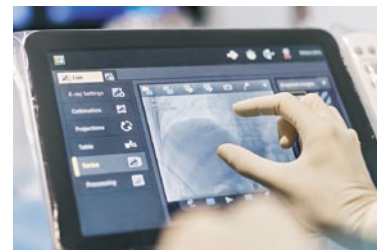
## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)