

Elisabeth Bruder¹, Irene Hösli², Olav Lapaire², Naghmeh Ghaem Maghami², Isabel Filges³, Dorothea Wand³, Dorothy Huang⁴, Andre Kind⁴, Viola Heinzlmann⁴, Sylvia Höller¹

Abortdiagnostik

Spontanaborte und Fehlgeburten bis zur 20. Schwangerschaftswoche (SSW) kommen mit 10–20% aller Schwangerschaften relativ häufig vor, wobei 75% vor der 12. SSW auftreten. Ein Intrauteriner Fruchttod zwischen der 20. und 40. Schwangerschaftswoche kommt weniger häufig vor. Für Patientinnen und ihre Partner ist das eine sehr belastende Erfahrung. Das Bedürfnis nach einer ursächlichen Erklärung und einer Antwort auf die Frage der Prognose für weitere Schwangerschaften ist folglich hoch. Die Ursachen sind jedoch sehr vielfältig. Der pathologischen und genetischen Diagnostik kommt eine wichtige Bedeutung zu. Durch die histologische und genetische Aufarbeitung werden pathogenetische Mechanismen eruiert sowie therapeutisch und prognostisch entscheidende Befunde belegt, obschon auch heute noch viele Ursachen ungeklärt sind und Fragen offenbleiben.

Normale Schwangerschaft

Für eine normale intakte Schwangerschaft läuft bereits zu Beginn eine komplexe Kaskade von Vorgängen ab: Die befruchtete Zygote reift in der Tuba uterina zur Blastozyste, deren embryonaler Pol aussen zu trophoblastären Zellen differenziert und in das dezidualisierte Endometrium implantiert. Entscheidend für die weitere Versorgung ist die tiefe Invasion des Synzytiotrophoblasten und intermediären Trophoblasten bis in die inneren Myometriumschichten mit Umwandlung der mütterlichen Spiralarterien zur Versorgung der Plazenta. Parallel bilden die Zotten das Plazentaparenchym durch Proliferation des Zytotrophoblasten und dichte Vaskularisation bis zur Endzotte. Die maternale Perfusion des Zwischenzottenraumes steigt im Lauf der 40 Wochen einer normalen Schwangerschaft kontinuierlich an und beträgt schliesslich mit ca. 500 ml pro Minute einen wesentlichen Anteil des mütterlichen Herz-Minuten-Volumens, um den Feten effizient über die plazentaren Austauschmembranen im Bereich der Endzotten zu versorgen.

Nach Geburt des Kindes wird innerhalb von ca. 20 Minuten die Plazenta durch die fortlaufenden Kontraktionen des Uterus durch Scherkräfte innerhalb der dezidualen Basalplatte abgelöst und ebenfalls ausgestossen.

Risikofaktoren

Das maternale Alter zeigt den grössten Einfluss auf die Abortrate [1]. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen (mehr als 10 Zigaretten/d [2]), der Konsum von Alkohol und ein sehr tiefes (BMI <18,5 kg/m² [3]) bzw. hohes (BMI >25 kg/m²) präkonzeptionelles Gewicht. Bei Schwangeren mit Endokrinopathien besteht ebenfalls ein erhöhtes Abortrisiko. Frauen mit Thyroid-Peroxidase-Antikörper (TPO) haben ein 2- bis 3-mal höheres Abortrisiko.

Genetische Ursachen

20–30% aller Schwangerschaften enden in einem frühen klinisch erkennbaren Spontanabort im ersten Schwangerschaftsdrittel [5]. Je früher eine Fehlgeburt eintritt, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer embryonalen/fetalen Chromosomenstörung. So lassen sich im ersten Trimenon in etwa 50% der Fälle Chromosomenaberrationen nachweisen, während die Rate im zweiten Trimenon nur noch bei etwa 20% liegt. Trisomien (ein autosomales Chromosom liegt dreifach vor) gehören zu den häufigsten Chromosomenanomalien. Solche Anomalien entstehen in der Regel zufällig

Diagnostic en matière d'avortement

Les causes d'un avortement de grossesse sont multiples et varient en fonction du trimestre. Un examen histopathologique du placenta et du fœtus ou de l'embryon fournit des informations importantes sur la cause de l'avortement et, le cas échéant, sur la prévention de celui-ci. L'étude génétique de l'avortement joue un rôle central dans l'évaluation des risques de récurrence et pour les conseils à apporter à la famille en matière génétique, précisément en cas de fausse couche prématurée ou de malformation fœtale. La prise en charge des patientes et le diagnostic complexe peuvent être garantis de manière optimale dans des centres interdisciplinaires qualifiés.

durch eine Fehlverteilung der Chromosomen bei der Bildung der Keimzellen und können in jeder Schwangerschaft vorkommen, werden jedoch mit zunehmendem mütterlichen Alter häufiger. An Chorionzotten der Plazenta oder Abortgewebe kann eine mikroskopische Chromosomenuntersuchung nach Präparation der Chromosomen einer Zellkultur erfolgen. Oft ist es jedoch schwierig, diesen kindlichen Gewebsanteil der Fehlgeburt zu trennen. Grundsätzlich hat die Diagnose einer solch zufällig entstandenen zahlenmässigen Chromosomenanomalie als Ursache der Fehlgeburt keine Konsequenz für eine weitere Schwangerschaft. Treten frühe Fehlgeburten gehäuft, z.B. drei oder mehr in Folge, auf, kann dies auf eine familiäre Chromosomenanomalie hinweisen. Hier kann eine Chromosomenuntersuchung an Blutproben des Paares erfolgen. In etwa 3–5% findet sich bei einem Partner ein Chromosomensatz mit einem Stückaustausch, einer sogenannten balancierten Translokation. Diese kann, muss aber nicht, in einer weiteren Schwangerschaft erneut zu einem unbalancierten Chromosomensatz mit einer Fehlgeburt führen. Abhängig vom Befund sollte das Paar hier individuell zu Risiken und dem weiteren Vorgehen beraten werden.

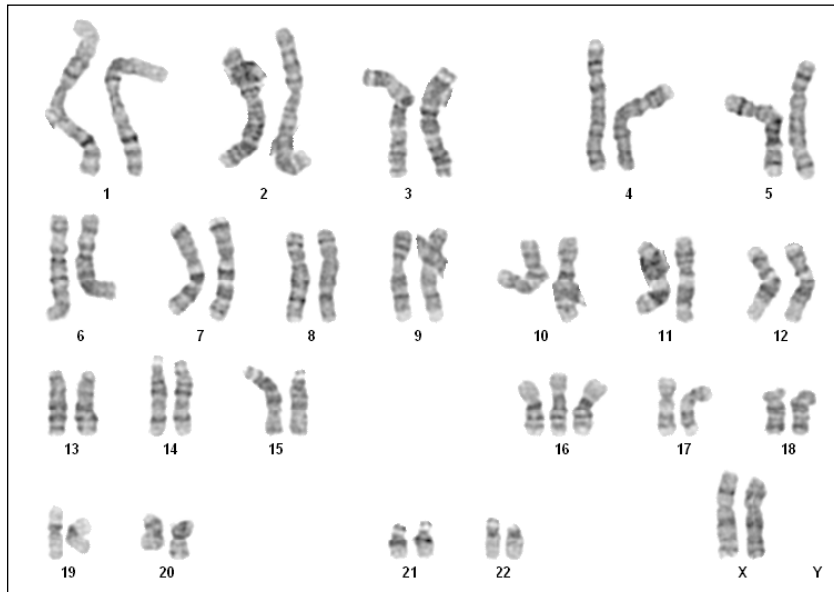
Genetische Untersuchungen von Fehlgeburten nach dem ersten Schwangerschaftsdrittel oder bei Totgeburten sollten abhängig von den klinischen Befunden veranlasst werden. Neben den Ultraschallbefunden kann eine fetale Autopsie entscheidende Hinweise auf eine Diagnose geben. Bei Fehlbildungen ist in der Regel eine hochauf-

1 Pathologie, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel (USB), Schönbeinstrasse 40, CH-4031 Basel

2 Frauenklinik, Klinik für Geburtshilfe, USB, Spitalstrasse 21, CH-4031 Basel

3 Medizinische Genetik, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, USB, Schönbeinstrasse 40, CH-4031 Basel

4 Frauenklinik, USB, Spitalstrasse 21, CH-4031 Basel



Mikroskopische Chromosomenuntersuchung. Karyogramm, das eine Trisomie 16 als häufigste ursächliche Trisomie bei frühen Fehlgeburten zeigt.

lösende Chromosomenuntersuchung mittels moderner Microarray-Verfahren indiziert, da diese auch seltenere Anomalien der Chromosomen, einschliesslich Mikrodeletions- und Duplikationssyndromen, erkennen können. Auch die molekulargenetische Untersuchung einzelner oder mehrerer Erbanlagen kann sinnvoll sein. Je nach Ursache kann ein Wiederholungsrisiko für eine weitere Schwangerschaft und die Möglichkeit einer vorgeburtlichen Diagnostik – oder allenfalls heute auch einer Präimplantationsdiagnostik – diskutiert werden.

Plazentabildungsstörung bei meist genetisch bedingtem Frühabort

Die plazentaren Zotten folgen einer fehlerhaften Entwicklung und erlauben keine ausreichende Versorgung des

Fetale Fehlbildungen

Ursache für einen Abort bzw. einen intrauterinen Fruchttod können weiterhin fetale Fehlbildungen sein. Diese können genetisch, aber auch durch teratogene Einflüsse, wie z.B. ein schlecht eingestellter maternaler Diabetes mellitus, bedingt sein.

Infekte

Infektionen stellen die häufigste Abortursache vor allem des zweiten Trimenons dar. Meist handelt es sich um ascendierende bakterielle Infektionen, z.B. durch *E. coli*, die zu einer maternalen Entzündung der Dezidua und der Eihäute führen: die Chorioamnionitis. Im Verlauf folgt eine fetale Entzündungsreaktion mit Beteiligung der fetalen Gefässe, fulminant z.B. bei Infektion durch Streptokokken Typ B. Hämatogene Infekte manifestieren sich zunächst im Plazentaparenchym in Form einer mikro-abszedierenden Intervillositis, z.B. bei Listeriose, oder einer Villitis wie bei viralen Erkrankungen, z.B. durch Zytomegalieviren. Die reaktivierte Zytomegalievirusinfektion stellt auch heute eine der häufigsten viralen Plazentitiden. Gelegentlich lassen sich virale Einschlusskörper («Eulenaugenzellen») in den Endothelien der Gefässe der Plazentazotten erkennen und zeigen damit eine mögliche Beteiligung des Fetus an. Der histologische Virusnachweis kann rasch durch eine immunhistochemische Re-

aktion, CMV und andere, spezifisch orthotopisch, belegt werden. Eine Polymerase-Kettenreaktion ist auch an extrahierter DNA oder RNA aus paraffineingebettetem Gewebe für viele Viren noch möglich. Der Nachweis der fetalen Infektion bedarf der detaillierten, sorgfältigen autoptischen Untersuchung des Fetus, sowohl für bakterielle als auch für virale Erreger oder Parasiten, wie z.B. Toxoplasmose.

Zirkulationsstörungen

Die plazentare Austauschfunktion hängt wesentlich von der freien Zirkulation des maternalen Blutes im Zwischenzottenraum und an der Zottenoberfläche ab. Andererseits stabilisieren physiologischerweise minimale Fibrinabscheidungen die ansonsten sehr vulnerable Architektur der Plazenta. Kommt es zu überschüssiger Fibrinabscheidung, wie z.B. bei einer maternalen Präeklampsie oder Thrombophilie, dann entstehen Infarkte mit vollständiger Nekrose von Gruppen von Plazentazotten. Die Fibrinabscheidungen können auch ganze Areale der Plazenta einmauern wie bei der sogenannten «Maternal Floor Infarction» oder «Massive Perivillous Fibrin Deposition». Bildet sich eine Einblutung an der Plazentabasis, kann sich ein Teil oder die ganze Plazenta vorzeitig ablösen. Die vorzeitige Lösung der Plazenta stellt eine Notfallsituation dar und erfordert ein rasches Eingreifen in Form einer Notfall-Section-caesarea. Folge aller Zirkulationsstörungen ist eine fetale Wachstumsretardierung und bei Ausfall von mehr als ca. 30% der plazentaren Austauschfläche ein Abort/intrauteriner Fruchttod.

Plazentationsstörungen

Findet keine physiologische Implantation der Plazenta statt oder ist ihre Entfaltung gestört, resultiert eine Plazentationsstörung. Aufgrund von Plazentationsstörungen kann selten eine Uterusruptur oder eine Fehlgeburt bzw. ein intrauteriner Fruchttod im zweiten oder dritten Trimenon eintreten. Dieses Risiko ist besonders bei vorausgegangenem chirurgischen Eingriffen an der Gebärmutter wie Sectiones oder Curettagen erhöht. Die für die Ablösung der Plazenta und die nachfolgende Schwangerschaft wichtigste Form der

20–30% aller Schwangerschaften enden in einem frühen klinisch erkennbaren Spontanabort im ersten Schwangerschaftsdrittel.

Embryos. Histologisch finden sich in der Abortcurettage unregelmässig gestaltete, teilweise aufgrund der defekten Flüssigkeitsregulierung hydropisch aufgetriebene frühe Plazentazotten, überkleidet von degenerierten Synzytio- und Zytotrophoblasten: eine sogenannte «Plazentabildungsstörung».



Plazentationsstörung ist die Placenta accreta. Hierbei fehlt stellenweise oder vollständig die abgrenzende Dezidua der Basalplatte, sodass die Plazenta direkt auf oder im Myometrium implantiert ist und die nachgeburtliche Lösung der Plazenta nur teilweise oder gar nicht erfolgen kann. Somit verbleiben basale Anteile oder die ganze Plazenta im Uterus und stellen die weltweit häufigste Ursache einer maternalen postpartalen Hämorrhagie und der maternalen postpartalen Todesfälle dar. Bei der Extremform der Placenta percreta implantiert die Plazenta durch das gesamte Myometrium hindurch bis an die Serosa, was ein hohes, wenn auch seltenes, Risiko für Blutungen, Uterusruptur, intrauterinen Frucht- und maternalen Tod darstellt. Bei der Placenta membranacea fehlt die Tiefentwicklung der Plazenta, und eine dünne plazentare Membran überzieht fast das gesamte Cavum uteri.

Strukturelle uterine Veränderungen

Bei einem Uterus septatus ist das Abortrisiko erhöht, ebenso beim Vorliegen von Myomen oder Synechien [4]. Sowohl die Implantation als auch das fetale Wachstum können dadurch beeinträchtigt werden.

Zwillingsschwangerschaft

20–30% aller Zwillingsschwangerschaften sind monochorial diamniot und teilen sich somit eine Plazenta. Bei ca. 10% der monochorialen diamnioten Zwillingplazenten kommen Gefässanastomosen vor. Findet die Anastomosierung kleinkalibrig auf Kotyledoniveau in Form von einseitigen arteriovenösen Verbindungen statt, so kann sich daraus ein fetofetales Transfusionssyndrom mit einer konstanten Über- bzw. Unterversorgung des Akzeptors bzw. Donors entwickeln, die zum Tod eines oder beider Zwillinge führen kann. Die Darstellung der Anastomosen an der Plazenta gelingt mittels Kontrastmittel- oder Luftinjektion. Donor und Akzeptor zeigen charakteristischerweise Kleinwuchs als Manifestation der Mangelversorgung bzw. Hydrops als Zeichen einer Herzinsuffizienz. Parallel dazu findet sich ein Reifungsunterschied der Plazentakomponenten.

Trophoblasterkrankungen der Schwangerschaft

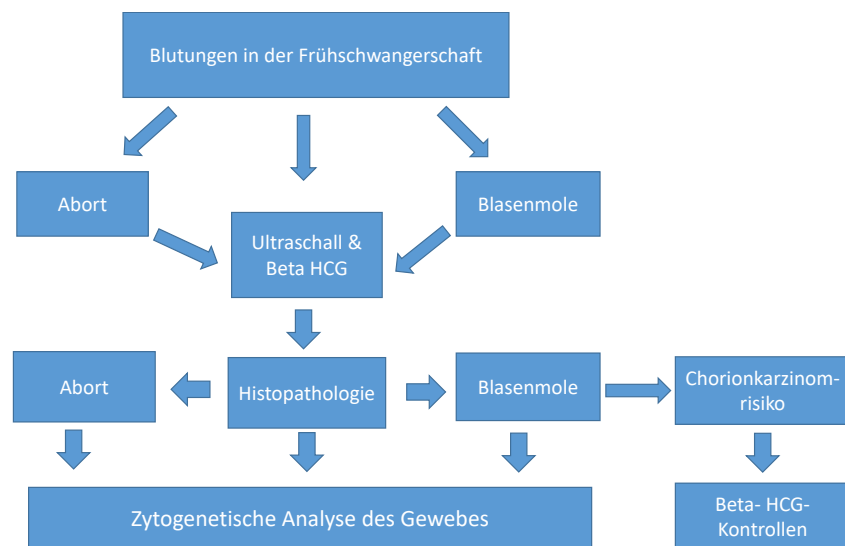
Trophoblastveränderungen sind ein seltenes Ereignis in der Frühschwangerschaft (1:1000–3000 Schwangerschaften mit ethnischen Unterschieden). Es wird zwischen der kompletten Blasenmole (Schwangerschaft ohne Kind) und Partialmole (Kindsentwicklung möglich, jedoch mit Fehlbildungen) unterschieden. Nach einer Blasenmolenschwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Chorionkarzinoms. Ein wichtiger Parameter dabei ist eine Persistenz oder Erhöhung des Beta-hCG-Spiegels im Blut der Mutter. Wöchentliche Spiegelkontrollen sind notwendig, bis der Wert negativ ist. Nach Partialmole sind dann weitere Kontrollen bis zu 6 Monaten und bei der kompletten bis zu 12 Monaten empfohlen. Bei ca. 90% der Frauen sinkt dieser Hormonwert in der Regel schnell ab.

Genetisch ist die Partialmole in der Regel durch eine Triploidie (dreifacher Chromosomensatz) bedingt (Befruchtung der Eizelle mit zwei Spermien oder einem sich teilendem Spermium). Die komplette Blasenmole ist durch den Verlust des genetischen Materials der Mutter charakterisiert. Der

väterliche Chromosomensatz ist verdoppelt.

Residuen trophoblastärer Zellen in Form von «Placental Site Trophoblastic Nodules» können noch nach Jahren persistieren und in Curettagegewebe nachweisbar sein [6]. Sie haben kein Tumorpotenzial, können jedoch die zyklische Endometriumproliferation hemmen und Blutungen nach sich ziehen. Der Nachweis gelingt mit der konventionellen Histologie und der immunhistochemischen Zytokeratin- sowie PLAP- und HPL-Reaktion.

Die überschüssige Implantationszone, sogenannte «Exaggerated Placental Site Reaction», besteht aus reichlich und teils vergrößerten intermediären Trophoblastzellen, durchsetzt mit Dezidua, bis ins Myometrium. Typischerweise findet sich bei einer Blasenmole oder Partialmole eine «Exaggerated Placental Site Reaction». Histologisch finden sich generalisierte Zottenblasen mit zentraler Zisterne und zirkumferenzieller ausgeprägter Trophoblastproliferation mit Trophoblastatypien. Die frühe komplette Blasenmole stellt eine diagnostische Herausforderung dar, da die Trophoblastproliferate noch nicht sehr ausgeprägt entwickelt sind. Diagnostisch ist der



Flussdiagramm Blasenmole

immunohistochemische Ausfall der Expression des paternal imprimierten Proteins p57 im Zottenstroma und Zytotrophoblasten.

Plazentainsuffizienz und Nabelschnurkomplikationen

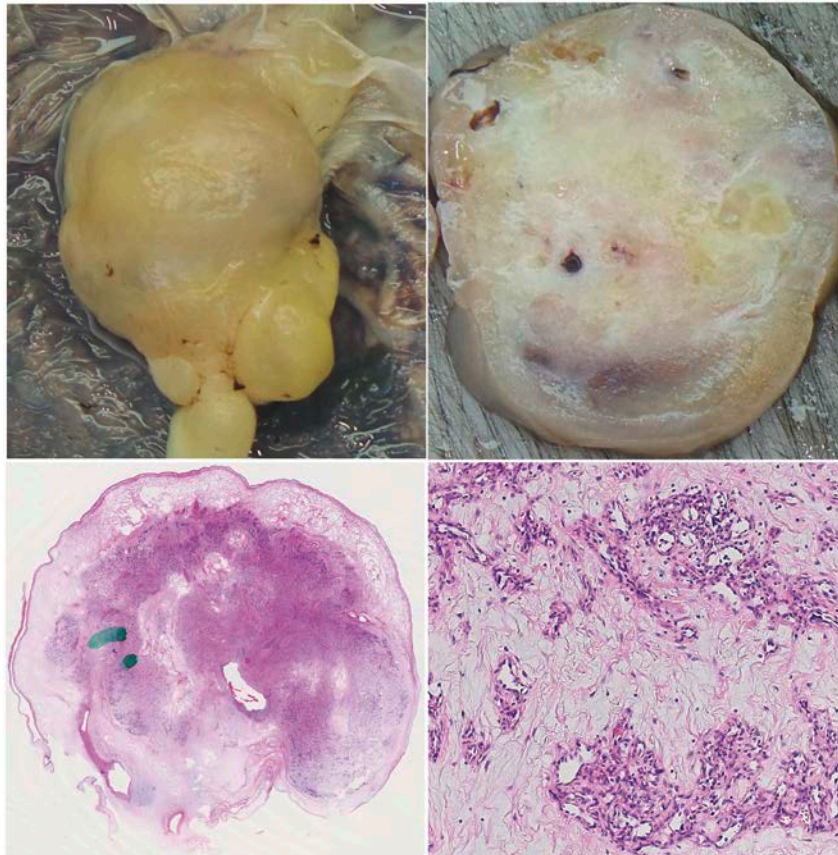
Beides sind wichtige Ursachen eines Abortes oder eines intrauterinen Fruchttodes insbesondere auch

des 3. Trimenons. Nabelschnurkomplikationen umfassen Umschlingungen und Strangulationen, die zu einer drastisch verminderten Versorgung des Fetus führen können. Häufig findet sich auch eine Nabelschnurstriktur, bei der es zu einem Abdrehen der Nabelschnur an der Nabelpforte oder am Plazentaansatz kommt. Im Bereich der Striktur ist die Wharton-

sulze komprimiert, in den benachbarten Nabelschnuranteilen hingegen findet sich ein Ödem mit Dilatation der Nabelschnurgefässe. Ebenso kann eine zu lange Nabelschnur oder eine velamentöse Nabelschnurinsertion eine Nabelschnurkomplikation hervorrufen. Auch vorzeitiger Mekoniumabgang kann ursächlich für einen Vasospasmus der Nabelschnurgefässe sein und den Tod des Fetus herbeiführen. Selten kommen Tumoren im Bereich der Plazenta und Nabelschnur vor, die die fetale Versorgung beeinträchtigen können.

Eine weitere mögliche Ursache eines Abortes kann eine zu kleine Plazenta oder eine Plazenta mit Zottenreifungsstörung darstellen [7]. Diese Plazenten können unter Umständen nicht die erforderliche Versorgungsleistung aufbringen, um den Fetus ausreichend zu versorgen. Folgen sind oftmals intrauterine Wachstumsretardierungen, die schlimmstenfalls mit einem intrauterinen Fruchttod enden. Eine genaue Beurteilung des bereinigten Plazentagewichtes, die Evaluation der Zottenmorphologie und, im Falle einer Nabelschnurkomplikation, die detaillierte makroskopische Inspektion der Nabelschnur liefern hier wichtige Hinweise.

Eine informative Tabelle zu Abortursachen ebenso wie eine zu Trophoblastenerkrankungen findet sich online unter pipette.ch/aktuelle-ausgabe.



Terminplazenta mit einem grossen Gefässtumor der Nabelschnur mit Einengung und Thrombose der Nabelschnurgefässe als seltene Ursache einer intrauterinen Wachstumsretardierung oder Fehlgeburt bzw. eines intrauterinen Fruchttodes.

Korrespondenz
Elisabeth.Bruder@unibas.ch
Sylvia.Hoeller@usb.ch

Literatur

- 1 Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M, BMJ. 2000;320(7251):1708.
- 2 Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype. Precise data but uncertain inferences. Kline J, Levin B, Kinney A, Stein Z, Susser M, Warburton D, Am J Epidemiol. 1995;141(5):417
- 3 Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage. Balsells M, Garcia-Patterson A, Corcoy R, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;207:73. Epub 2016 Oct 26
- 4 Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P, Acta Obstet Gynecol Scand. 1982;61(2):157
- 5 Handbook of Placental Pathology. Ona Marie Faye-Petersen, Debra S. Heller, Vijay V. Joshi, CRC Press, Taylor & Francis Group 2004
- 6 Pathology of the Placenta, 3rd Edition, Harold Fox, Neill Sebire, Major Problems in Pathology Series, Saunders 2007
- 7 Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik, Martin Vogel, 2. Auflage, Springer Verlag 1996