

Aus dem Humangenetischen Institut der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Prof. Dr. B. Royer-Pokora

Ursachen und Folgen chromosomaler Fehlverteilungen beim Menschen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Nicole Schwellenbach

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referentin: Prof. Dr. rer. nat. B. Royer-Pokora

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. P. Kozlowski

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Majewski für die Überlassung des Themas, sowie Frau Prof. Dr. B. Royer-Pokora für die freundliche Übernahme der Betreuung der Arbeit nach dem Tod von Herrn Prof. Dr. F. Majewski.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. H.-J. Gebauer für seine Unterstützung bei der Zusammenstellung der Arbeit.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

<i>1. Einleitung</i>	<i>1</i>
<i>2. Zeittafel</i>	<i>6</i>
<i>3. Endogene Ursachen von Nondisjunction-Prozessen</i>	<i>10</i>
3. 1. Maternales Alter	15
3. 2. Paternales Alter	16
3. 3. Junge Mütter	18
3. 4. Hormonelle Einflüsse	21
3. 5. Zytologische Ursachen	24
3. 6. Chromosomale Ursachen	25
3. 7. Genetische Ursachen	29
<i>4. Exogene Einflüsse auf Nondisjunction-Ereignisse</i>	<i>33</i>
4. 1. Strahlen	33
4. 2. Chemikalien	37
4. 3. Viren	42
<i>5. Diskussion</i>	<i>44</i>
<i>6. Glossar</i>	<i>53</i>
<i>7. Literaturverzeichnis</i>	<i>62</i>
<i>8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</i>	<i>95</i>
<i>Lebenslauf</i>	<i>98</i>
<i>Abstract</i>	<i>99</i>

1. Einleitung

Schon die Naturphilosophen im antiken Griechenland waren überzeugt, dass Eigenschaften einer Person an Nachkommen weitergegeben werden. Allerdings hielten sie auch die Vererbung erworbener Eigenschaften für möglich; so führte Aristoteles (348-322 v. Chr.) als Beispiel eine Brandnarbe eines Mannes an, welche vermeintlich auch beim leiblichen Kind zu beobachten war. „Die Kinder werden ihren Eltern ähnlich, sowohl am ganzen Körper als auch an einzelnen Teilen. Und zwar zeigt sich die Ähnlichkeit nicht nur in angeborenen, sondern auch in erworbenen Eigenschaften. Denn es ist vorgekommen, wenn Eltern Narben hatten, die Kinder sie an derselben Stelle und in derselben Form aufwiesen. In Chalkedon z.B. zeigte sich bei einem Kind eines Vaters, der eine Brandmarke am Arm hatte, derselbe Buchstabe, nur nicht mehr scharf ausgeprägt, sondern verschwommen.“ Auch war man sich in der Antike der Bedeutung von Sexualvorgängen in Bezug auf die Vererbung bewusst, wobei nach Aristoteles „das weibliche Wesen den Stoff liefert, während von dem männlichen die Bewegung stammt.“ (Hafner, L. und Hoff, P., 1984)

Eine erste konkrete Vorstellung zur Vererbung wurde z.B. vom griechischen Philosophen Anaxagoras (500-428 v.Chr.) mit der sogenannten Präformationshypothese entwickelt. Danach ist ein Embryo schon im Sperma vorgefertigt und muss sich in der Gebärmutter der Frau nur noch entwickeln. Das Geschlecht sollte dadurch festgelegt sein, dass Sperma aus dem linken Hoden weibliche und aus dem rechten Hoden männliche Nachkommen erzeugt (Hafner, L. und Hoff, P., 1984).

Die Vorstellung über Vererbungsvorgänge beim Menschen wurden bis ins Mittelalter hinein von der Antike beeinflusst. Die im Mittelalter aufgestellte Homunculus-Theorie besagt, dass eine Spermazelle einen "Miniaturmenschen", den Homunculus enthält (Abb. 1), der fertig ausgebildet ist und in der Gebärmutter der Frau heranwachsen muss.

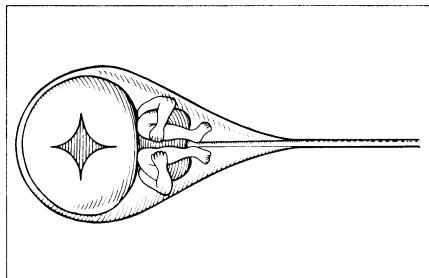


Abb. 1

Homunculus. Hartsoeker (1694) interpretierte das mikroskopische Bild einer Spermazelle als sitzenden Homunculus. Die Nabelschnur wurde im Spermischwanz vermutet.

Modifiziert nach Hafner, L. et al. 1984

Über erste wissenschaftliche Untersuchungen zur Genetik wurde erst im 19. Jahrhundert berichtet. Um 1870 nahm der Züricher Augenarzt Johann Friedrich Horner an, dass die Rotgrün-Blindheit erblich ist. Nach sorgfältigen Familienanalysen vermutete der amerikanische Wissenschaftler Edmund Wilson 1911 schließlich, dass die Rotgrün-Blindheit X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Als Begründer der genetischen Familienforschung kann der Engländer Francis Galton angesehen werden. Er beschrieb um 1883 systematisch die Weitergabe von körperlichen und geistigen Eigenschaften unter Verwandten. Die klassische Genetik fand ihren Ursprung 1865 in den Forschungen Gregor Mendels. Der Augustinerpater führte im Klostergarten zu Brunn Kreuzungsversuche mit der Saaterbse (Gattung *Pisum*) durch. Mendel veröffentlichte seine Ergebnisse zunächst mündlich in Sitzungen des Brünner Naturforschenden Vereines am 8. Februar und 8. März 1865. 1866 wurden diese auch in Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften abgedruckt (Lorenzano, P., 1995). Seine Arbeit blieb allerdings bis 1900 unbekannt bzw. unverstanden. In diesem Jahr fanden drei voneinander unabhängig am selben Problem arbeitende Wissenschaftler (Hugo de Vries in Holland, Carl Corner in Deutschland und Erich von Tschermak in Österreich) zu denselben Ergebnissen wie Mendel, ohne seine Arbeiten zu kennen. Der Biologe William Bateson las zur selben Zeit die Abhandlung Mendels, erkannte ihre Wichtigkeit und begann sie zu verbreiten, so dass Mendel heute als Begründer der klassischen Genetik gilt.

1903 begründeten Boveri, T., Correns, C. und Sutton, W.S. die Chromosomentheorie der Vererbung, nach der die Chromosomen Träger der Erbanlagen sind. 1910 versuchten Thomas Hunt Morgan und seine Schüler die Vorstellungen Mendels mit den damals vorhandenen Kenntnissen der Zytologie zu verbinden. Durch diese Untersuchungen von Thomas Hunt Morgan wurde die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* Forschungsobjekt der experimentellen Genetik. Bei *Drosophila* konnte Bridges, C.B. schließlich 1916 Chromosomenfehlverteilungen beobachten, die er „Nondisjunction“ nannte.

Die Überlegungen von Francis Galton zur „Eugenik“ als der „Lehre von der guten Abstammung“, sowie der „Rassenhygiene“ nach Alfred Ploetz (Proppinger, P., 1993) machten sich die NS-Ideologen im sogenannten 3. Reich zu eigen und entwickelten abstruse Vorstellungen eines Nordrassenklutes, verbunden mit militantem Antisemitismus. Mit dem „Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“ begründeten die Nationalsozialisten die Notwendigkeit von Zwangsterilisationen und der „Vernichtung lebensunwerten Lebens“. Ein dunkles Kapitel der Humangenetik in Deutschland ist, dass Humangenetiker wie Lenz, F., Rüdin, E. und von

Verschuer, O. den Machtanspruch der Nationalsozialisten und deren Vorstellungen zur Eugenik akzeptierten (Graham, L.R., 1977).

Waren die Versuchsobjekte der „klassischen“ Genetik vor allem Tiere und höhere Pflanzen, so begann mit den Experimenten an Bakterien und Viren die Ära der molekularen Genetik. So gelang Avery, O.Th. (1944) mit seinen Transformationsversuchen an Bakterien der Nachweis, dass in der DNA die genetische Information niedergelegt ist. Mit seinen Arbeiten begründete er ein neues Gebiet der Biologie, die Molekulargenetik. 1953 stellten Watson, J.D. und Crick, F. das Strukturmodell der Doppelhelix eines DNA-Moleküls auf.

Es zeigte sich, dass die Ergebnisse der molekularen Genetik auch für den Menschen gelten. Die Chromosomentheorie der Vererbung konnte ebenfalls für den Menschen belegt werden (Arnold, J. 1879; Fleming, W. 1882). Aber erst 1956 entdeckten Tijo, H.J. und Levan, A. die exakte Anzahl von 46 menschlichen Chromosomen. Den Wissenschaftlern war es gelungen, in den Lungenfibroblasten von vier menschlichen Embryonen, bei den meisten der 261 untersuchten Metaphasen, 46 Chromosomen nachzuweisen. Die Bestätigung wurde im selben Jahr durch Versuche von Ford, C.E. und Hamerton, J.C. erbracht. Sie untersuchten Mitosen von Spermatogonien. Mit diesen Ergebnissen wurde die Grundlage für die Entwicklung der klinischen Zytogenetik erarbeitet. Aber dennoch dauerte es noch weitere 3 Jahre, bis über den ersten abnormalen Karyotyp berichtet wurde. Erst 1959 wurde die Vermutung des Ophthalmologen Waardenburgs, P.J. aus dem Jahr 1932 zytogenetisch bestätigt, dass das immer wiederkehrende Symptommuster bei an Down-Syndrom Erkrankten auf einer Chromosomenaberration beruhen könnte. Darstellungen des Down-Syndroms finden sich bereits im 16. Jahrhundert. So war einem Kölner Maler der besondere Phänotyp bereits 1515/20 aufgefallen. Er schuf das Aachener Altarbild (Teil des Aachener Domschatzes), ein Triptychon (dreiteiliges Altarbild), auf dessen linkem Flügel ein Kind dargestellt ist, das offensichtlich am Down-Syndrom erkrankt war. Als Ursache des Down-Syndroms nahm Waardenburg, P.J. den Verlust eines Chromosoms, oder die Fehlverteilung bzw. Verdopplung eines Chromosoms an. Beobachtungen in Familien mit Down-Syndromen ließen Waardenburg bereits 1932 vermuten, dass Down-Syndrom Kinder häufiger von älteren Müttern geboren werden. Lejeune, J. et al. (1959) gelang es schließlich, eine chromosomale Trisomie in Fibroblasten von Down-Syndrom Patienten nachzuweisen. Das überzählige Chromosom wurde als klein und telozentrisch beschrieben. Die Autoren vermuteten zur Entstehung der Trisomie ein meiotisches Nondisjunction.

Mit der Einführung chromosomaler Bänderungstechniken stand eine Methode zur Verfügung, die eine eindeutige Identifizierung aller menschlicher Chromosomen ermöglichte (Pariser Chromosomenkonferenz, 1970). Mit den in den folgenden Jahrzehnten entwickelten ergänzenden Techniken wie der High Resolution Analyse, der CBG-Bänderung, der NOR-Färbung und schließlich der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH-Technik), konnte nachgewiesen werden, dass die Ursache vieler klinisch bekannter Syndrome Chromosomenaberrationen sind. Zytogenetische Untersuchungen an Spontanaborten zeigten, dass beim Menschen chromosomale Aberrationen und zwar in besonderem Maße Trisomien, sehr häufig vorkommen, aber eine geringe Überlebensfähigkeit haben. Die Häufigkeit chromosomaler Aberrationen unter Spontanaborten beträgt nach neueren Untersuchungen mittels der Comparativen Genomischen Hybridisierung (CGH) ca. 70% (Fritz, B. et al., 2001). Unter Lebendgeburten sind Chromosomenaberrationen mit 0,6 % (Hassold, T. et al., 1996) und unter Kindern mit Fehlbildungen mit 5,4% vergleichsweise selten (Malfaz, C.F., 2001). Dies zeigt, dass Chromosomenaberrationen und speziell Trisomien so schwere Fehlentwicklungen zur Folge haben, dass die Überlebensfähigkeit stark eingeschränkt ist. Da die Fehlentwicklung aneuploider Feten schon während der Embryogenese entsteht, können lebendgeborene Betroffene nur symptomatisch behandelt werden.

Wegen der auffallend hohen Rate chromosomaler Aberrationen unter Fehlgeburten beim Menschen ist die Entstehung von Chromosomen- und Chromatidfehlverteilungen (Nondisjunction) als die Ursache von Aneuploidien von besonderem Interesse.

Neben dem allgemein bekannten und zweifelsfrei erwiesenen Nondisjunction-Risikofaktor des fortgeschrittenen mütterlichen Alters, werden auch viele weitere, zum Teil weniger bekannte Faktoren mit gesichertem oder vermuteten Einfluss auf Nondisjunction-Ereignisse diskutiert. Besonders neuere Befunde der letzten Jahre sind in der Ärzteschaft weniger bekannt. In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen zusammenzustellen und so zu ordnen, dass neben älteren Müttern, auch andere Risikogruppen definiert werden können. Die Aufklärung und Beratung solcher Patientengruppen wäre möglicherweise ein Weg, eine gewisse Prävention zu erreichen und damit zu einer geringeren Häufigkeit chromosomaler Aneuploidien beizutragen. Die Zusammenfassung und Ordnung der zur Zeit bekannten Daten zur Entstehung von Nondisjunction-Prozessen in dieser Arbeit, soll dem behandelnden Arzt als Orientierungshilfe für Gespräche mit ratsuchenden Patienten dienen.

Ziel könnte sein, in Zukunft ein individuelles Nondisjunction-Risiko für Patientinnen mit Kinderwunsch zu ermitteln, bzw. dieses durch Empfehlungen für die präkonzeptionelle Zeit möglichst zu minimieren.

2. Zeittafel

- 1865 stellt J. G. Mendel (1834-1905) aufgrund seiner "Versuche über Pflanzenhybriden" die nach ihm benannten Vererbungsregeln auf.
- 1873 beschreibt A. Schneider (1831-1890) bei der Beobachtung der Entwicklung von Sommereiern eines Strudelwurms (*Mesostomum ehrenbergii*) erstmalig eine Mitose und die dabei auftretenden "Fäden".
- 1888 W. v. Waldeyer-Hartz prägt den Begriff „Chromosomen“
- 1890 Oscar Hertwig gelingt die Beschreibung aller Vorgänge der Meiose. Durch die Beobachtung von Seeigeleiern wurden die wesentlichen Vorgänge der Befruchtung aufgeklärt.
- 1900 werden die Mendelschen Regeln von C. Correns (1864-1933), E. Tschermak (1871-1962) und H. De Vries (1848-1935) erneut entdeckt und Mendels Priorität festgelegt.
- 1903 Begründung der Chromosomentheorie der Vererbung, nach der die Chromosomen Träger der Erbanlagen sind (Boveri, T.; Correns, C. und Sutton, W.S.).
- 1909 erscheinen die "Elemente der exakten Erblichkeitslehre" von W. Johannsen (1857-1927).
Es werden die Begriffe "Gen", "Genotypus" und "reine Linie" in die Vererbungs-forschung eingeführt.
- 1916 C. B. Bridges untersucht bei *Drosophila* eine Chromosomen-Fehlverteilung wäh- rend der Meiose und führt die Bezeichnung "Nondisjunction" ein.

- 1919 Th. H. Morgan (1866-1945) fasst die Ergebnisse unterschiedlicher Vererbungsstudien in seinem Buch "The physical basis of heredity" zusammen. Sie sind gekennzeichnet durch die Begriffe "lineare Anordnung der Gene", "Kopplung", "Faktorenaustausch" sowie "begrenzte Zahl der Kopplungsgruppen". Durch Morgan wurde die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* zu einem wichtigen Forschungsobjekt der Genetik.
- 1944 O. Th. Avery (1877-1955) gelingt mit seinen Transformationsversuchen an Bakterien der Nachweis, dass in der DNA die genetische Information niedergelegt ist. Mit seinen Arbeiten begründete er ein neues Teilgebiet der Biologie, die Molekulargenetik.
- 1945 formulieren G.W. Beadle (geb. 1903) und E. L. Tatum (geb. 1909) die Ein-Gen-Ein-Enzym-Hypothese (Nobelpreis 1958).
- 1953 J. D. Watson und F. Crick stellen das Strukturmodell der Doppelhelix eines DNA-Moleküls auf (Nobelpreis 1962).
- 1956 H. J. Tijo und A. Levan sowie C. E. Ford und J. C. Hamerton etablieren die Chromosomenanzahl von 46 in diploiden menschlichen Zellen.
- 1959 J. Lejeune entdeckt die Trisomie 21 beim Down-Syndrom;
C. E. Ford et al. und P. A. Jacobs und J. A. Strong stellen den Karyotyp 47, XXY für das Klinefelter- und 45, X für das Turner-Syndrom fest.
- 1960 Trisomie D, später identifiziert als Trisomie 13 wird von K. Patau et al. beschrieben. P. S. Moorhead et al. veröffentlicht die Methode der Chromosomenpräparation aus Kurzzeit-Lymphozytenkulturen.
- 1963 das erste Deletionssyndrom, das Cri-du-Chat-Syndrom, wird von J. Lejeune et al. beschrieben.
- 1968 H. G. Khorana, R. W. Holley und M. W. Nirenberg erhalten den Nobelpreis für die Entschlüsselung des genetischen Codes.

- 1968/70 Chromosomen-Banding Techniken werden vorgestellt. Dies erlaubt eine eindeutige Identifizierung aller menschlicher Chromosomen. (Pariser Chromosomenkonferenz)
- 1969 gelingt J. R. Beckwith (geb. 1930), L. Eron und J. Shapiro (geb. 1924) die Isolierung eines einzelnen Gens.
Erstmalige Beschreibung der in situ Hybridisierung (ISH) durch M. L. Pardue et al. sowie durch H. John et al.
- 1970 gelingt H.G. Khorana erstmalig die chemische in vitro Synthese eines einzelnen Gens.
- 1973 Rezeptordefekte in der Ätiologie genetischer Defekte, genetische Hyperlipdämien (Goldstein, J. L.; Motulsky, A. G.; Brown, M. S.)
- 1977 In vitro Befruchtung beim Menschen und erstmalig erfolgreicher Transfer des Embryos in eine Frau; Geburt des Mädchens am 28.7.78 (Edwards, R.; Stepoe, P.)
- 1979 erste Diagnostik mittels DNA-Techniken (Kann, Y.H.)
- 1985 Polymerase-Kettenreaktion (Mullis, K. et al.)
- 1986 Identifizierung und Charakterisierung des Gens für chronische Granulomatose (CGD) ausgehend von der Lage des CGD-Gens auf dem X-Chromosom (Royer-Pokora, B. et al.)
- 1988 Beginn des internationalen Human Genome Project
- 1992 vollständige Kartierung von Chromosom 21 (Chumakov, I.M. et al.) und des Y-Chromosoms (Foote, S. et al.) des Menschen
- 2001 Sequenzierung des menschlichen Genoms (Venter, J.C. et al. 2001)

Diese Zeittafel ist nicht mit dem Anspruch auf Vollständigkeit erstellt worden. Es wird ein Überblick bezüglich wichtiger Meilensteine in der Geschichte der Humangenetik geschaffen. So soll eine chronologische Einordnung von Ereignissen, insbesondere in Bezug auf Zytogenetik und Nondisjunction ermöglicht werden.

3. Endogene Ursachen von Nondisjunction-Prozessen

Durch Mutationen in der genomischen DNA können ganze Chromosomen oder Chromosomenabschnitte verlorengehen oder zusätzlich vorliegen. Sind diese Mutationen noch im Lichtmikroskop sichtbar, spricht man von Chromosomenaberrationen oder Chromosomenanomalien. Chromosomale Aberrationen sind im Vergleich zu anderen Erkrankungen wie z.B. Infektionskrankheiten selten. Die durch Chromosomenveränderungen in der Embryonalentwicklung gesetzten Schäden sind jedoch nicht heilbar und können nur symptomatisch behandelt werden. Die Häufigkeit chromosomaler Aberrationen unter Lebendgeburten beträgt nur 0,6% (Hook, E.B., Hamerton, J.L. 1977; Hassold, T.J. 1986; Malfaz, C.F. 2001).

Bei zytogenetischen Untersuchungen von Spontanaborten finden sich Chromosomenaberrationen hingegen in einer Häufigkeit von ca. 50-60%, was mit Zellzuchtmethoden und konventionellen zytogenetischen Techniken ermittelt wurde. Ohne Anzucht von Abortgewebe in der Zellkultur wurden mittels der „Comparativen Genomischen Hybridisierung“ (CGH) ähnliche Häufigkeiten (Daniely, M. et al., 1999), aber auch mit 72% deutlich mehr Chromosomenaberrationen unter Spontanaborten gefunden (Fritz, B. et al., 2001). Dabei sind bestimmte numerische Aberrationen wie Trisomien und Monosomien, mit 65-86% aller pathologischen Karyotypen, die häufigsten Chromosomenveränderungen unter menschlichen Fehlgeburten (Hassold, T.J. 1986; v. Beust, G., Bartels, J., 1997; Goddijn, M., Leschot, N.J., 2000).

		Incidence among	
		Livebirths	Abortuses ^f
Trisomy	21	1/700–1000 ^{a,b,c}	8–9/100
	18	1/6000–9000 ^c	5/100
	13	1/12000–24000 ^c	6/100
	XXX ♀	1/975 ^d	rare
	XXY ♂	1/930 ^d	rare
	XYY ♂	1/975 ^d	nd ⁱ
Monosomy	X ♀	1/2500–5000 ^e	20 ^{f,h} –99 ^g /100

^a Serra and Neri (1990).

^b Stoll et al. (1990).

^c Mehes and Bajnoczky (1990).

^d Bond and Chandley (1983).

^e Corner and Loughlin (1991).

^f Boue et al. (1985).

^g Jacobs et al. (1989).

^h Estimated in early female embryos.

ⁱ No data.

Abb.2

Aneuploidie-Inzidenz unter Lebendgeburten und Aborten.
Modifiziert nach Gauden, M.E. 1992

	Mitose	Meiose
Ort	sämtliche Gewebe	nur in Hoden und Eierstöcken
Produkte	diploide somatische Zellen	haploide Spermien und Eizellen
DNA-Replikation und Zellteilung	normalerweise eine Replikationsrunde pro Zellteilung	nur eine Replikationsrunde (in der Meiose I) aber zwei Zellteilungen
Dauer der Prophase	kurz; ca. 30 min bei menschlichen Zellen	lang u. komplex in der Meiose I kann Jahre dauern, bis sie abgeschlossen ist
Paarung homologer Chromosomen	nein	ja, in der Meiose I
Rekombination	selten und anormal	normalerweise mindestens einmal pro Homologenpaar
Beziehung zwischen den Tochterzellen	genetisch identisch	unterschiedlich (Rekombination und unabhängige Verteilung)

Tabelle 1

Unterschiede zwischen Mitose und Meiose beim Menschen.
 Modifiziert nach Strachen, T. et al. 1996

Während in der Mitose nur die geordnete Aufteilung der Chromatiden auf die Tochterzellen notwendig ist, erfordert die Meiose zunächst die Erkennung von homologen mütterlichen und väterlichen Chromosomen. In der Meiose I erfolgt die „Paarung“ und Trennung der homologen Chromosomen; die anschließende Meiose II verläuft dann ähnlich einer mitotischen Teilung.

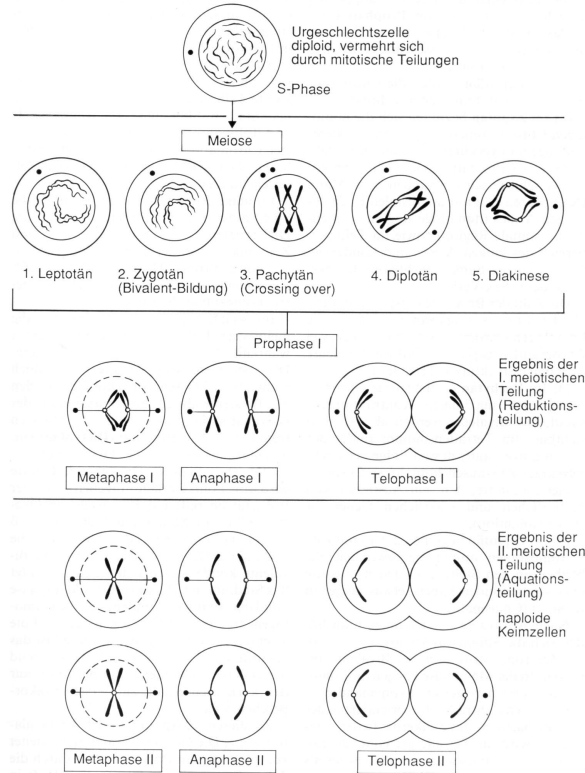


Abb. 3

Stadien der Meiose.
 Modifiziert nach Murken, J. et al. 1996

Numerische Chromosomenaberrationen (Aneuploidien) entstehen zumeist durch Fehlverteilungen (Nondisjunction) von Chromosomen in der Meiose oder durch Nondisjunction von Chromatiden in der Mitose. Bei einer Aneuploidie kann neben den beiden Homologen eines Chromosoms noch ein weiteres Exemplar des betreffenden Chromosoms vorliegen (Trisomie), oder eines der Homologen verloren gehen (Monosomie).

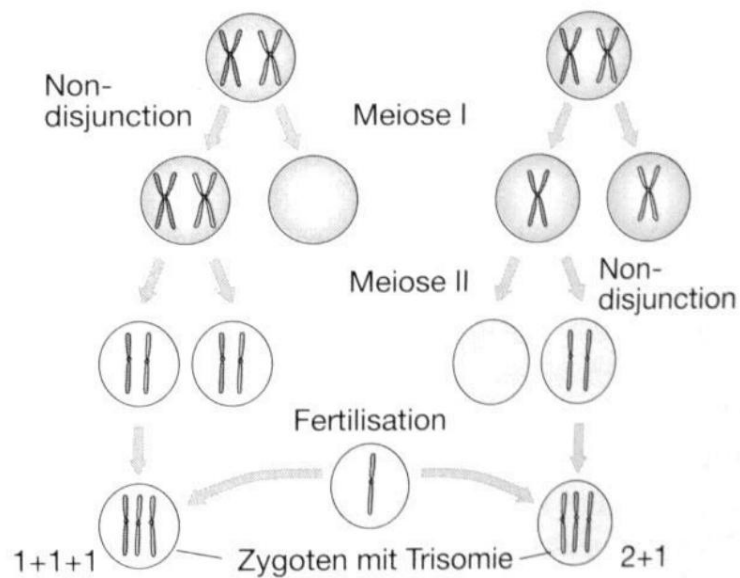


Abb. 4

Chromosomenfehlverteilung in der Meiose.
Modifiziert nach Passarge, E. 1994

Nach meiotischem Nondisjunction weisen zunächst alle Körperzellen des betroffenen Embryos eine numerische Chromosomenaberration auf, was dann zumeist zur Geburt eines Kindes mit chromosomaler Trisomie führt. Durch mitotische Fehler während der anschließenden Zellteilungen kann sich aus einem komplett trisom angelegten Keim ein chromosomales Mosaik entwickeln.

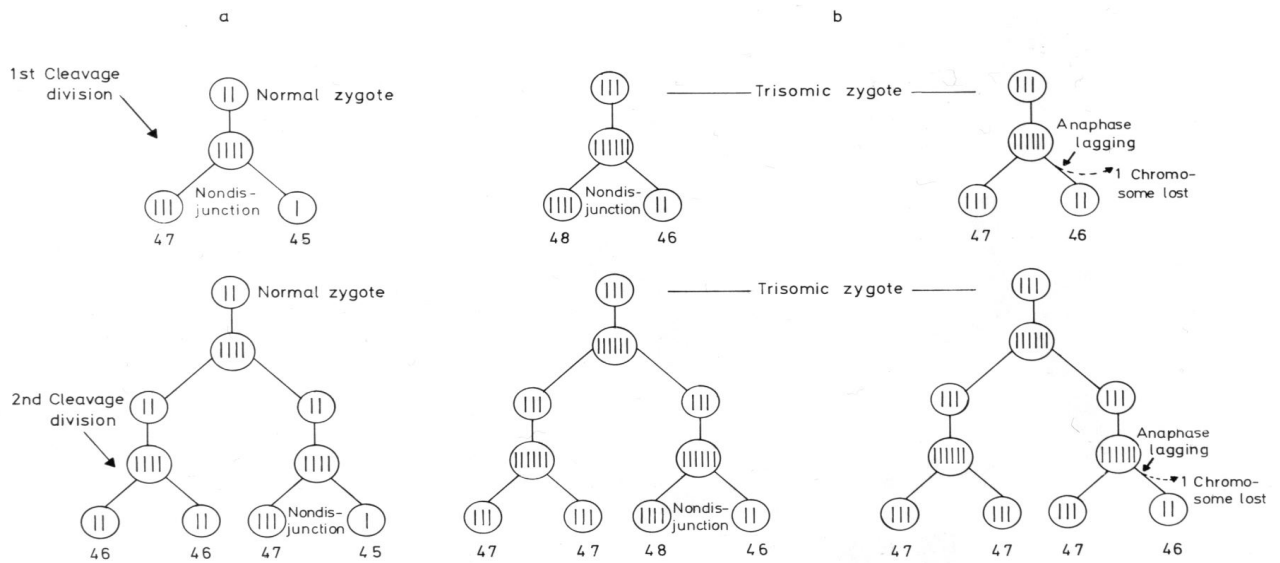


Abb. 5

Entstehung von Mosaiken durch mitotisches Nondisjunktion.

a) ausgehend von einer normalen Zygote.

b) ausgehend von einer trisomen Zygote.

Modifiziert nach Vogel, F. et al. 1979

Trisomie-Mosaik sind vergleichsweise selten und lassen sich auf unterschiedliche Entstehungsmechanismen zurückführen. Hinweise zur Häufigkeit dieser Entstehungsmechanismen geben Untersuchungen von Pangalos, C. et al. (1992). Die Analyse von DNA-Polymorphismen in 17 Familien mit Mosaik Trisomie 21-Probanden zeigte, dass bei 10 Familien nach meiotischem Nondisjunktion zunächst eine Trisomie 21-Zygote vorlag. Mitotische Fehlverteilung von Chromatiden in der postzygotischen Embryogenese führte dann zum Verlust eines überzähligen Chromosoms 21 und damit zu einem Trisomie 21-Mosaik. Das Verhältnis trisomer und chromosomal normaler Zellen ist dabei vom Zeitpunkt des Chromosomenverlustes in der frühen Embryogenese abhängig. Bei den restlichen 7 Familien aus der Untersuchung von Pangalos, C. et al. (1992) sind drei andere Entstehungsmechanismen der Trisomie 21-Mosaik anzunehmen. Am wahrscheinlichsten ist ein postzygotischer, mitotischer Fehler in der Zellteilungsfolge einer chromosomal normalen Zygote, die aus einer regelrechten Meiose entstanden ist. Eine aneuploide Zygote kann aber auch durch ein mitotisches Nondisjunktion vor der Meiose entstehen und dann durch mitotische Fehlverteilungen in der postzygotischen Embryogenese zu einem Trisomie 21-Mosaik führen. Am unwahrscheinlichsten ist die Entstehung einer trisomen Zygote durch fehlende Chiasmata in der Meiose I, anschließenden Verteilungsfehlern in der Meiose II und dem mitotischen Verlust eines Chromosoms 21 nach der Befruchtung. Durch die Entwicklung des Embryoblasten ausschließlich

aus chromosomal aberranten Zellen eines frühen Mosaiks können in Einzelfällen auch aus chromosomalen Mosaiken komplett trisome Embryonen entstehen (Kalousek, D.K. et al., 1992). Chromosomale Mosaik mit wenigen trisomen Zellen zeigen oft nur geringe oder auch keine phänotypischen Auffälligkeiten. Liegt bei einem Elternteil ein solches geringes Mosaik, z.B. ein geringes Trisomie 21-Mosaik vor, können von den wenigen trisomen Zellen jedoch einige über die Keimbahn weitergegeben werden und komplett trisome Kinder zur Folge haben. So konnten Harris, D.J. et al. (1982), sowie Uchida, I.A. und Freemann, C.P. (1985) bei 3% bzw. 2,7% der Eltern von Down-Syndrom Kindern ein parentales Trisomie 21-Mosaik nachweisen. Bei einer Studie an 842 japanischen Müttern, deren Kinder ein Down-Syndrom aufwiesen, waren parentale Trisomie 21-Mosaik nur in 0,2% der Fälle auffindbar (Uehara, S. et al., 1999). Geringfügige Trisomie 21-Mosaik lassen sich mit molekulargenetischen Methoden weitaus besser erfassen, als durch zytogentische Analysen und sind damit für die Beratung betroffener Familien besser geeignet (Bruyere, H. et al., 2000).

Die bei der Zellteilung, speziell in der Meiose ablaufenden Prozesse sind sehr komplex und daher fehleranfällig. Mit Nondisjunction-Ereignissen muss daher in einer bestimmten Häufigkeit zwangsläufig gerechnet werden. Dafür spricht die große Anzahl aneuploider Keime unter menschlichen Fehlgeburten. Durch die sehr unterschiedlichen Lebensumstände sollte für den einzelnen Menschen ein spezielles Risiko für Chromosomenfehlverteilungen zu erwarten sein. Es wäre wünschenswert, dieses individuelle Risiko bestimmen und möglichst klein halten zu können und damit das Risiko für chromosomal aberrante Nachkommen zu minimieren. Dazu ist es notwendig, die Faktoren zu untersuchen, die eine erhöhte Nondisjunction-Rate auslösen können.

3. 1. Maternales Alter

Die Beobachtung, dass Down-Syndrom (Trisomie 21) Kinder häufiger von älteren Müttern geboren werden (Penrose, L.S., 1933; Penrose, L., Smith, G.F., 1966), konnte in zahlreichen Untersuchungen bestätigt werden.

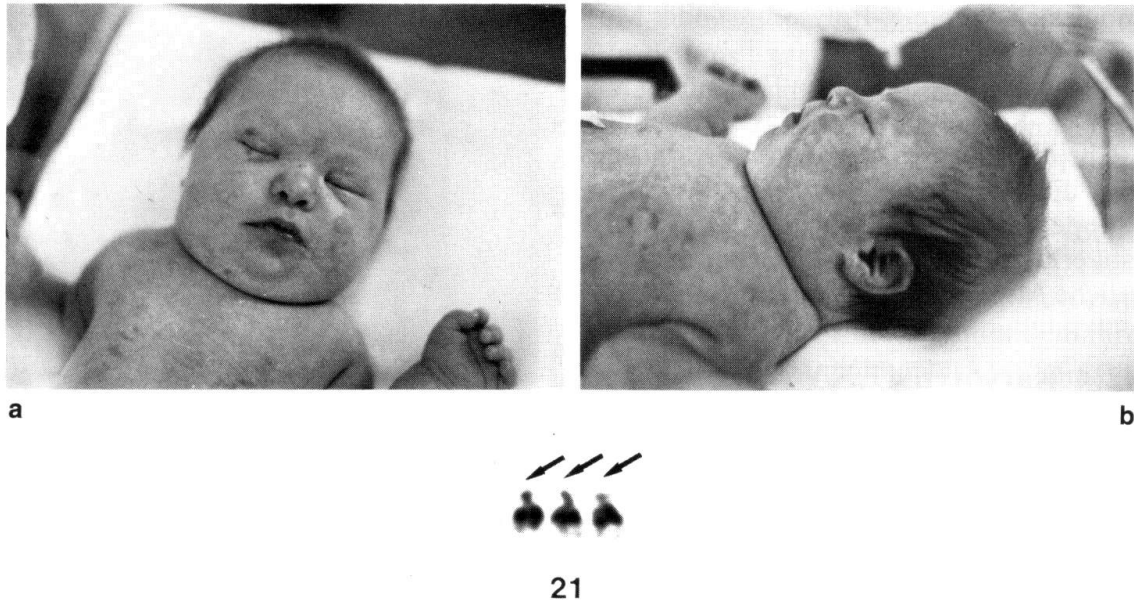


Abb. 6

Down-Syndrom (Trisomie 21) bei 7 Tage altem Mädchen.
 Leitsymptome: Hypotonie, rundes, flaches Gesicht, nach außen verlaufende Lidspaltenachsen, kleine Ohren, kurzer Hals, Vierfingerfurche, Brushfieldflecken auf der Iris.
 Modifiziert nach Murken, J. et al. 1996

Je älter eine Frau zur Konzeption ist, um so größer wird das Risiko für chromosomale Trisomien bei Nachkommen; bei erhöhtem mütterlichen Alter muss somit mit einer zunehmenden meiotischen Nondisjunction-Rate gerechnet werden (Nicolaidis, P. et al., 1998). Dieser Alterseffekt wird auch bei einem Vergleich der Chromosomenaberrationen unter Aborten jüngerer und älterer Frauen deutlich. Spontanaborte älterer Frauen weisen häufiger Aneuploidien auf, als die jüngerer Frauen (Carr, D.H. 1971; Hassold, T.J. et al., 1980). Es ist vergleichsweise wenig darüber bekannt, warum mit zunehmendem mütterlichen Alter die Nondisjunctionhäufigkeit zunimmt; allerdings muss dieser Alterseffekt auf fehlerhaften Prozessen in der Meiose beruhen, da mitotisches Nondisjunction bei älteren Frauen nicht häufiger auftritt (Antonarakis, S.E. et al., 1993). Epidemiologische Untersuchungen zur Häufigkeit von Down-Syndrom Kindern in verschiedenen Ländern belegen ebenfalls diesen Alterseffekt (Lamson, S.H. et al., 1980). Dabei zeigt sich nach einem zunächst konstanten bzw. leicht ansteigenden

Risiko erst nach einem mütterlichen Alter von 30-33 Jahren ein exponentieller Anstieg des Risikos für Down-Syndrom Kinder. Allerdings stellt sich diese Risikoerhöhung eher fließend dar und nicht als abrupte Risikozunahme, die auf biologische Prozesse im 30-33. Lebensjahr und dadurch ausgelöste Chromosomenfehlverteilungen hingedeutet hätte.

Die Altersgrenze, nach der Frauen zu einer Pränataldiagnostik geraten wird, lag bis Ende der 70iger Jahre bei 38 Jahren. Dies war vorwiegend durch die zu dieser Zeit risikoreichen Amniozenteseverfahren bedingt. Verbesserte Ultraschallgeräte und Punktionstechniken haben das Eingriffsrisiko deutlich vermindert. Optimierte Zellzuchtmethoden erhöhten zudem die Laborkapazität, so dass die Altersgrenze heute bei 34-35 Jahren angesetzt wird. Dies ist in guter Übereinstimmung mit dem mütterlichen Alter, zu dem nach epidemiologischen Studien das Risiko für Down-Syndrom Kinder zunimmt. Diese chronologische Altersgrenze wird jedoch nicht dem individuellen Risiko für erhöhte Nondisjunction-Raten gerecht. Untersuchungen an Laborsägern zeigen, dass speziell das biologische, individuelle Alter einen wesentlichen Einfluss bei der Entstehung aneuploider Embryonen hat (Brook, J.D. et al., 1984). Das individuelle, biologische Altersrisiko wird durch zahlreiche Faktoren wie Hormonstatus, Erkrankungen und Stoffwechselfehlfunktionen, Medikationen, chemische Noxen, Strahlenbelastungen und auch genetische Faktoren beeinflusst. Ursachenforschung zur Auslösung von Nondisjunction-Prozessen, aber auch die Analyse der Wertigkeit einzelner Ursachen sind Voraussetzung für den Arzt, der ratsuchenden Schwangeren ein möglichst individuelles Altersrisiko nennen zu können.

3. 2. Paternales Alter

Chromosomale Untersuchungen in Familien mit Down-Syndrom Kindern zeigten, dass das zusätzliche Chromosom 21 nicht nur der maternalen Meiose entstammt, sondern auch durch Fehlverteilungen während der Spermienreifung entstehen kann. Chromosomale Bänderungstechniken sprachen für den paternalen Ursprung der zusätzlichen Chromosomen 21 in ca. 20% der Fälle (Juberg, R.C. und Mowery, P.N., 1983). Präzisere Analysen von DNA-Polymorphismen der Chromosomen 21 lassen Down-Syndrome hingegen nur in ca. 6 % auf väterliches Nondisjunction zurückführen (Antonarakis, S.E. et al., 1991).

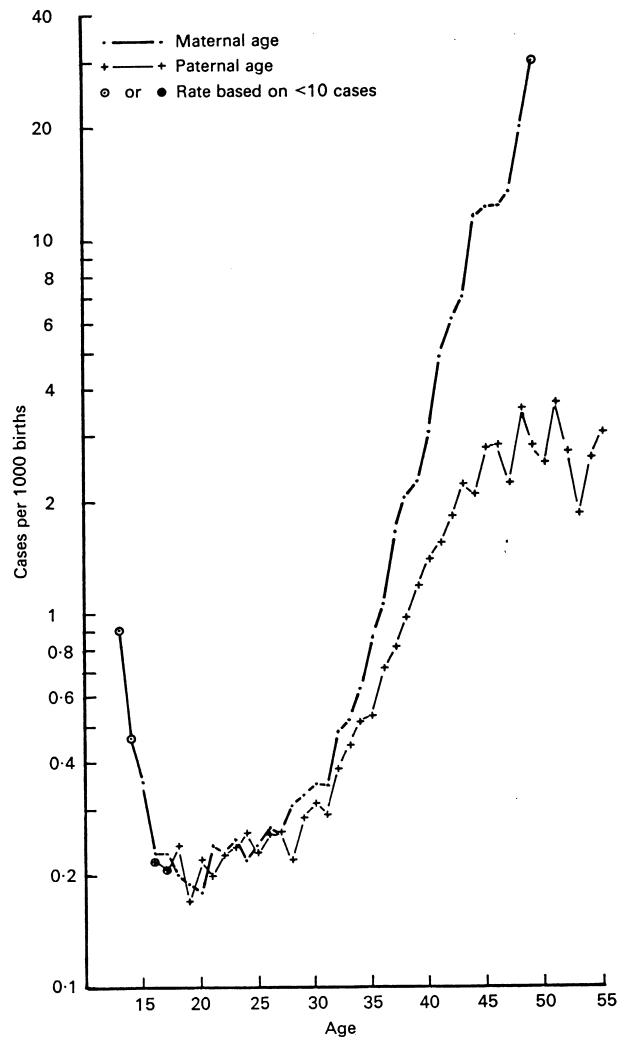


Abb. 7

Vergleich der Down-Syndrom Häufigkeit in Abhängigkeit vom väterlichen und mütterlichen Alter.
Modifiziert nach Erickson, J.D. 1978

Obwohl weibliche und männliche Meiose erhebliche Unterschiede aufweisen, lag es nahe, auch ein paternales Altersrisiko für Nondisjunction-Ereignisse anzunehmen. Erickson, J.D. (1978) fand, dass bis zum 35. Lebensjahr Trisomie 21-Fälle in Abhängigkeit vom mütterlichen und väterlichen Alter in etwa gleich häufig auftreten; der dann deutliche Anstieg der Nondisjunction-Ereignisse mit zunehmendem mütterlichen Alter wurde bei Männern über 40 Jahren nicht beobachtet. Ein väterlicher Alterseffekt wird daher, falls überhaupt vorhanden, als gering eingeschätzt. Bei Wertung der Daten aus der Studie der Deutschen Forschungsgemeinschaft („Pränatale Diagnostik genetisch bedingter Defekte“) meinte Stene, J. et al. (1981), dass für ältere Väter ein erhöhtes Risiko für Nachkommen mit Trisomie 21 besteht. Schon ab dem 39. Lebensjahr soll das väterliche Alter relevant und bei Vätern älter als 41 Jahre so hoch sein, dass zu einer Pränataldiagnostik zu raten wäre. Dieses väterliche Altersri-

siko soll zudem besonders erhöht sein, wenn die jeweiligen Mütter der Altersgruppe zwischen 41 und 46 Jahren angehören. Dieses väterliche Altersrisiko für Down-Syndrom Nachkommen konnten auch Derickson, J.D. und Bjerkedal, T. (1981) bestätigen, allerdings unabhängig vom mütterlichen Alter. Auch Bricarelli, F.D. et al. (1989) konnten ein väterliches Altersrisiko nicht ausschließen; sollte dieser Alterseffekt tatsächlich vorhanden sein, scheint er bedeutend geringer zu sein, als der Einfluss des fortgeschrittenen mütterlichen Alters. Mehrere Studien in französischen und amerikanischen Bevölkerungsgruppen (Hook, E.B. und Cross, P.K., 1982; Roecker, G.O. und Huether, C.A., 1983; Roth, M.P. und Stoll, C., 1983) konnten diesen paternalen Alterseffekt hingegen nicht bestätigen. Auch eine Untersuchung der Familien von 318 peruanischen Kindern mit Down-Syndrom (De Mickelena, M.J. et al., 1993) lieferte keine Hinweise dafür, dass väterliches Alter ein Risikofaktor für Nachkommen mit Down-Syndrom ist.

3. 3. Junge Mütter

Unter Müttern mit Down-Syndrom Kindern waren in der Untersuchung von Erickson, J.D. (1978) auch 15 sehr junge Frauen (15 Jahre und jünger), für die sich ein Down-Syndrom Risiko wie bei einer 30-35 jährigen Frau ergab.

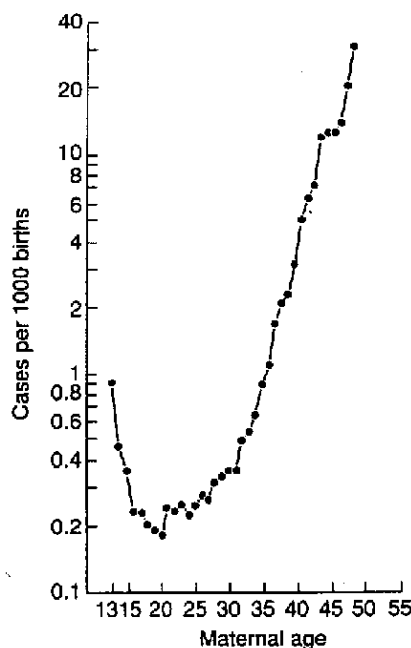


Abb. 8

Down-Syndrom Rate in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter.
Modifiziert nach Gauden, M.E. 1992

Dieses erhöhte Down-Syndrom Risiko könnte bei jungen Müttern dadurch bedingt sein, dass bei ihnen Trisomie 21-Mosaik, möglicherweise auch in der Keimbahn, vorliegen (Uchida, I.A. und Freeman, C.P., 1985). Bei einer 15-jährigen Frau mit Down-Syndrom Kind (Patientenkollektiv des Instituts für Humangenetik und Anthropologie, Düsseldorf) wurde eine Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH-Technik) durchgeführt; dazu wurde eine DNA-Probe verwendet, mit der die Chromosomen 21 in Interphasekernen (Interphase-Cytogenetik) und in Metaphasen nachweisbar sind. Es wurden 1500 Kerne und 105 Metaphasen peripherer Lymphocyten analysiert; Hinweise für ein geringes Trisomie 21-Mosaik (s. Abb. 9) fanden sich nicht.



Abb. 9

Fluoreszenz In Situ Hybridisierung an Interphase Lymphocyten mit Chromosom 21-spezifischer DNA-Probe:
LSI-21 (Mosaikanalyse auf Trisomie 21-Zellen bei der 15-jährigen Mutter eines Down-Syndrom Kindes).
Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. H.-J. Gebauer 2003
Humangenetisches Institut der Universität Düsseldorf

Untersuchungen an jungen Frauen zwischen 1960 und 1978 in Belgien ergaben kein erhöhtes Down-Syndrom Risiko; bei der vergleichsweise geringen Anzahl von jungen Müttern mit Down-Syndrom Kindern dürfte ein erhöhtes Risiko für junge Mütter auch dadurch vorgetäuscht werden, dass in Belgien eine zunehmende Tendenz zu Schwangerschaften in jungen Jahren besteht (Evers-Kiebooms, G. et al., 1985) Auch die Möglichkeit, dass bei den vergleichsweise wenigen jungen Müttern mit Trisomie 21-Kindern, die zusätzlichen Chromosomen 21 paternalen Herkunft sind, wird diskutiert (Bricarelli, F.D. et al., 1989)

Aus der Beobachtung, dass speziell junge Mütter von Down-Syndrom Kindern vergleichsweise häufiger graue Haare aufweisen, folgerten Emanuel, J. et al. (1972), dass vorzeitige

Alterungsprozesse bei diesen Müttern die Ursache der Nondisjunction-Ereignisse sind. Vorzeitige Alterungsprozesse versuchte auch Fialkow, P.J. (1967) daraus abzuleiten, dass mit zunehmendem Alter häufiger Autoimmunantikörper gefunden werden und dass Mütter, besonders junge Mütter von Trisomie 21-Kindern statistisch signifikant häufiger Schilddrüsenantikörper aufweisen, als Kontrollgruppen. Torfs, C.P. et al. (1990) halten Schilddrüsenantikörper für einen Risikofaktor bei der Entstehung des Down-Syndroms und anderen Trisomien. Eine direkte Wirkung von Autoimmunantikörpern bei der Entstehung von Chromosomenaberrationen diskutierte ebenfalls Fialkow, P.J. (1966); er fand nach Einwirkung von Lymphozytenextrakten autoimmun erkrankter Patienten auf Fibroblasten vermehrt hyperploide Metaphasen. Autoimmunantikörper sind bei jugendlichen insulinpflichtigen Diabetikern besonders häufig nachzuweisen (Goldstein, D.E. et al., 1970). Dieser Untersuchungsbefund und die Beobachtung, dass bei jungen Müttern von Trisomie 21-Kindern pathologische Glucosetoleranztests häufiger sind als bei Kontrollen und dass sich in der Familienanamnese dieser jungen Frauen häufiger Diabetes mellitus Fälle fanden (Milunsky, A., 1970), wurde ebenfalls als Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Autoimmunantikörpern und Nondisjunction-Prozessen bei jungen Müttern von Down-Syndrom Kindern gewertet. In diesem Zusammenhang wäre auch die Untersuchung von Narchi, N. und Kulaylat, N. (1997) zu nennen, die bei Kindern von Diabetikerinnen vergleichsweise häufiger Fälle von Down-Syndromen fanden.

Sollten verfrühte biologische Alterungsprozesse die Ursache für ein erhöhtes Down-Syndrom Risiko bei Nachkommen junger, aber auch älterer Mütter sein, wäre an eine zu früh einsetzende Menarche oder an eine verfrühte Menopause in diesen Kollektiven zu denken. Für eine zu früh einsetzende Menarche bei jungen Müttern von Trisomie 21-Kindern fanden Berg, J.M. und Bavin, J.T.J. (1969) Hinweise. Mütter von Down-Syndrom Kindern verschiedener Altersstufen berichten über eine vorzeitige Menstruation, allerdings auch über eine vergleichsweise spät einsetzende Menopause (Oster, J., 1953). Kline, J. et al. (2000) fanden hingegen bei Frauen mit trisomen Spontanaborten einen vergleichsweise früheren Beginn des Klimakteriums. Diese Befunde konnten in anderen Studien an Müttern von Trisomie 21-Kindern nicht bestätigt werden (Smith, A. et al., 1955; Sigler, A.T. et al., 1967).

Read, S.G. (1982) vermutete einen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten von Trisomie 21 bei Nachkommen junger Mütter. Im Tierversuch führen hohe Dosen eines synthetischen Gestagens (Norethisteron-Acetat) täglich über 4 Wo-

chen zur vermehrten Ovulation hyperploider Oocyten (Röhrborn, G. und Hansmann, I.; 1974); dieser Effekt konnte sofort nach Absetzen der Hormonbehandlung, aber auch noch nach einem 6-wöchigen hormonfreien Intervall nachgewiesen werden. Auch Becker, K. und Schöneich, J. (1982) beobachteten nach 5-wöchiger, täglicher Behandlung mit 0.36 mg Ethinylestradiol-Sulfonat bei Mäusen signifikant mehr diploide Oocyten und häufiger trisome Pronuclei. Retrospektive zytogenetische Untersuchungen an menschlichen Aborten zeigten zudem, dass nach hormonell induzierter Ovulation trisome und polyploide Spontanaborte häufiger waren (Lazar, P. et al., 1974). Auch Carr, D.H. (1970) und Lauritsen, J.G. (1975) beschrieben vermehrt triploide bzw. 45, X-Aborte bei Oralkontrazeptiva-Konsumentinnen. Für eine direkte Induktion von Chromosomenaberrationen durch orale Kontrazeptiva gibt es jedoch keine eindeutigen Hinweise (Bishun, N.P. et al., 1975). Trotz weltweiter hormoneller Kontrazeption wurden keine Beobachtungen publiziert, dass seither chromosomale Trisomien häufiger auftraten. Die Ursachen von Chromosomenfehlverteilungen sollen daher bei jüngeren, aber auch älteren Frauen nicht durch eine direkte Wirkung von oralen Kontrazeptiva bestehen, sondern durch ein hormonelles Ungleichgewicht nach Absetzen der Pille bedingt sein (Read, S.G., 1982). Dies gilt besonders für jüngere Mütter, da sich in dieser Altersgruppe der neuroendokrine Feedback erst etabliert und diese Frauen daher eine erhöhte Variabilität der Hormonlevel zwischen den Zyklen aufweisen (Crowley, P.H. et al., 1979).

3. 4. Hormonelle Einflüsse

Beobachtungen an unilateral ovariektomierten (ULO) Mäusen sprechen dafür, dass nicht das chronologische Alter sondern vielmehr der Entleerungsgrad des Ovars, also das physiologische Alter Einfluss auf die meiotische Chromosomenverteilung im weiblichen Geschlecht hat (Brook, J.D. et al., 1984). Als Gründe für die erhöhte Nondisjunction-Rate nach unilateraler Ovariektomie diskutieren die Verfasser unter anderem ein durch die verfrühte Menopause einsetzendes hormonelles Ungleichgewicht. Ein direkter hormoneller Einfluss auf Nondisjunction-Prozesse konnte im Tierexperiment belegt werden; dabei wurde eine dosisabhängige Nondisjunction-Zunahme nach Dihydrotestosteron-Behandlung weiblicher Mäuse gefunden (Hansmann, J. und Jenderny, J., 1983). Da die Konzentration peripherer Sexualhormone durch die Gonadotropine bzw. durch die Gonadotropin-releasing-Hormone im Hypothalamus-Hypophysen-System gesteuert werden, wurde auch für die Gonadotropine ein Einfluss auf Nondisjunction-Prozesse angenommen. Studien am Russischen Hamster (Hansmann, I., Jenderny, J., Probeck, H.D., 1980) und an weiblichen NMRI/Han Mäusen (Hansmann, I. und

El Nahass, E., 1979) belegen einen dosisabhängigen Einfluss der zur Follikelreifung und Ovulation eingesetzten Gonadotropine auf die Nondisjunction-Rate. Auch Theuring, F. (1982) fand diesen Zusammenhang zwischen Gonadotropinkonzentration und Nondisjunction-Häufigkeit beim Russischen Hamster bestätigt. Diese Untersuchungen legten eine endokrine Kontrolle der Meiose nahe, was bei Fehlern in der Gonadotropinausschüttung auch fehlerhafte Disjunction-Prozesse erwarten lässt. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass das Klimakterium nicht nur durch eine verringerte Östrogenbildung, sondern wegen der dann fehlenden negativen Rückkopplung auch durch eine Zunahme der Gonadotropine charakterisiert ist, wobei FSH im Vergleich zu LH vermehrt ausgeschüttet wird (Schmidt-Matthiesen, H., Hepp, H. et al., 1998) (Abb. 10). Hierzu sind auch mehrere Untersuchungen beim Menschen erwähnenswert; so wurden erhöhte FSH-Serumspiegel bei Frauen mit aneuploiden Nachkommen im Vergleich zu Kontrollkollektiven gefunden (van Montfrans, J.M. et al., 1999; Nasser, A. et al., 1999) und bei Frauen mit unilateraler Oophorektomie (ULO) wurden erhöhte FSH-Konzentrationen (Khalifa, E. et al., 1992; Backer, L.C. et al., 1999), niedrigere Östrogenspiegel (Lass, A. et al., 1997) und kürzere menstruelle Zyklen (Hardy, R. und Kuh, D., 1999) beschrieben. Erst Freeman, S.B. et al. (2000) untersuchten nicht den reproduktiven Status bei Frauen mit ULO, sondern die Häufigkeit von aneuploiden Kindern in diesem Kollektiv; von Frauen mit ganz oder teilweiser Entfernung eines Ovars oder dem Fehlen eines Eierstockes von Geburt an, wurden signifikant häufiger Kinder mit Down-Syndrom geboren. Einflüsse fehlerhafter Gonadotropinausschüttung werden auch für die männliche Meiose diskutiert, wofür Spermatogeneseuntersuchungen bei Mäusen mit Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens sprechen (Wauben-Penris, P.J.J. und van Bull-Offers, C.S., 1982).

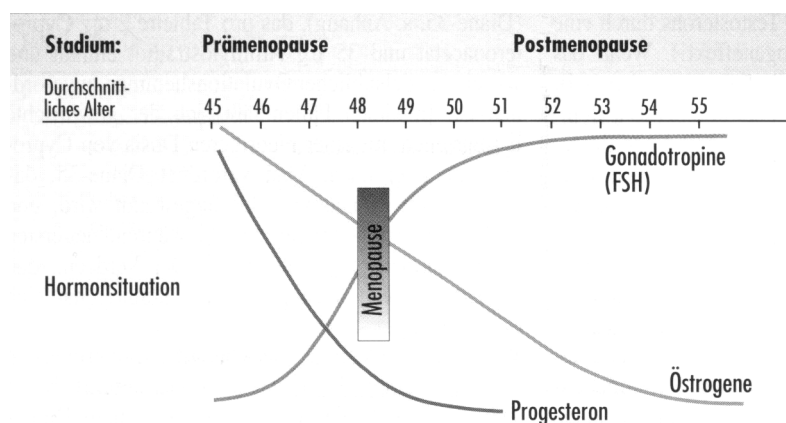


Abb. 10

Veränderungen der Hormonsituation im Klimakterium.
Modifiziert nach Schmidt-Matthiesen, H. et al. 1998

Bei einer veränderten Konzentration von Gonadotropinen und Sexualhormonen sind veränderte zelluläre meiotische Abläufe wie asynchrone nukleäre und zytoplasmatische Differenzierungsvorgänge in den reifenden Oocyten zu erwarten. Theorien hierzu sind die von Crowley, P.H. et al., (1979) beschriebene „Chiasma-Hormonal-Hypothese“, sowie die „Hypothese der verminderten Mikrozirkulation“ (Gaulden, M.E., 1992). Durch Veränderungen der Hormonspiegel während des menstruellen Zyklus wird nicht nur die Meiose nach der Diaktyotän-Ruhephase neu aktiviert, sondern wahrscheinlich auch der Meioseablauf gesteuert. Die durch genetisches Crossing over entstehenden Chromatidüberkreuzungen (Chiasmata) sollen den Zusammenhalt der meiotischen Bivalente während des Diaktyotäns und die regelrechte Verteilung der Univalente in der Diakinese ermöglichen. Bei kleineren Bivalenten mit weniger Chiasmata, wie den Chromosomen 21, soll deshalb häufiger eine vorzeitige Trennung während der Terminalisation der Chiasmata auftreten als bei längeren Chromosomen. Für die Wiederaufnahme der Meiose im Ovar und für den zeitlich regelrechten Ablauf bis zur Anordnung der Bivalente im Spindelapparat (Reduktionsteilung), ist unter anderem nicht die Progesteronkonzentration, sondern die Konzentration der LH-Rezeptoren in die Eizelle umgebenden Follikel verantwortlich. Die LH-Rezeptorenbildung wird durch 17β -Oestradiol stimuliert, einem Hormon, dessen Konzentration mit zunehmendem Alter der Frau abnimmt. Durch die damit bedingte geringe Anzahl von LH-Rezeptoren und der dadurch verringerten biologischen Wirkung des Progesterons, soll bei älteren Frauen die Zeit bis zur Einordnung der Bivalente in die Verteilungsspindel verlängert sein. Die höhere Wahrscheinlichkeit für Chiasmata-Verluste in dieser verlängerten meiotischen Phase soll chromosomale Verteilungsfehler bei älteren Frauen zur Folge haben („Chiasma-hormonal-hypothese“).

Da der reifende Follikel im Ovar keine innere Blutversorgung aufweist, sind die funktionellen Abläufe in der Oocyte von der Anzahl der perifollikulären Kapillaren abhängig. Diese Mikrovaskularisierung soll nach Gaulden, M.E. (1992), durch hormonelle Ungleichgewichte oder verringerte Östradiolspiegel behindert werden. So ist bei älteren Frauen eine Minderversorgung der Follikel mit Blut und damit eine verminderte Oxygenisierung anzunehmen. Dadurch fallen vermehrt anaerobische Produkte wie Milchsäure an. Bei Übersäuerung der Zellen wird unter anderem eine geringere Spindelgröße in den Eizellen mit Funktionseinschränkungen beobachtet, was die Chromosomenfehlverteilung begünstigt. Diese „Theorie der verminderten Mikrozirkulation“ wird als Ursache dafür diskutiert, dass hormonelle Veränderungen zytologische, meiotische Abläufe verändern und auf diesem Weg zu Chromosomenfehlverteilungen führen können.

3. 5. Zytologische Ursachen

Ein Zusammenhang zwischen der physiologischen Alterung des Reproduktionssystems und der Degeneration des meiotischen Spindelapparates wurden schon von Albermann, E. et al. (1972) angenommen. Sugawara, S. und Mikamo, K. (1980) konnten bei verzögerter Ovulation Spindeldefekte in überreifen Eizellen nachweisen. Spindelveränderungen und Störungen der Chromosomenanordnung fanden sich mit immunfluoreszenzmikroskopischen Methoden in überalterten Mäuseoozyten *in vivo* und an gealterten menschlichen Oozyten *in vitro* (Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1986 a; Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1986 b; Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1988 a). Der Spindelapparat, nur zwei Tage gealterter, menschlicher Oozyten stellt sich bei indirekter Anti-Tubulin Immunfluoreszenz verkleinert, bi- oder multipolar dar. Die Chromosomen sind nach dieser Alterungszeit nicht mehr in der Äquatorialebene angeordnet, sondern im degenerierten Spindelapparat verteilt. Bei längeren Alterungszeiten von 3-4 Tagen löst sich der gesamte Spindelapparat auf und die Chromosomen dekondensieren zu einem Restitutionsnucleus.

Ein intakter meiotischer Spindelapparat ist die Voraussetzung für eine regelrechte Chromosomenverteilung. Zytologische Veränderungen wie Spindeldefekte, z.B. bei überreifen Oozyten, können daher Ursache für eine erhöhte Nondisjunction-Rate sein. Auch Mäuseoozyten, die mit Mikrotubuli zerstörenden Agentien wie Nocodazol behandelt wurden, zeigen Chromosomendislokationen, was in der Folge Chromosomenfehlverteilungen begünstigt (Boll, I und Eichenlaub-Ritter, U., 1988).

Untersucht man Oozyten von Frauen gegen Ende ihrer Reproduktionszeit, finden sich gehäuft Degenerationen des Spindelapparates, was für Zusammenhänge zwischen dem Alterseffekt und zytologischen Ursachen von Nondisjunction-Prozessen spricht (Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1988 b). Untersuchungen bei *Drosophila* deuten auf einen altersabhängigen Abbau von zellulären Proteinen hin, die für eine regelrechte Spindelfunktion notwendig sind (Hawley, R.S. et al., 1994). In somatischen Säugerzellen ist das NuMA (Nuclear Mitotic Apparatus-Protein) an der Spindelbildung und wahrscheinlich auch an der Rekonstitution des Nucleolus am Ende der Telophase beteiligt (Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1994). Schon Polani, P.E. et al. (1960) wiesen auf mögliche Zusammenhänge zwischen asynchronem Verhalten des Nucleolus im Zellzyklus und Fehlverteilungen von akrozentrischen Chromosomen hin. Ebenso wie NuMA-Proteine in mitotischen Zellen an einer regelrechten Chromatidverteilung und Zellzyklusprogression beteiligt sind, ist auch in Oozyten und fertilisierten Eizellen eine ähnliche

Funktion belegt (Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1994). NuMA-Proteine sind direkt oder indirekt an der Spindelbildung, der geregelten meiotischen Chromosomenverteilung und wahrscheinlich auch an der Zellzykluskontrolle beteiligt. Obwohl NuMA-Proteine vergleichsweise langlebig sind, kann eine gestörte Proteinsynthese Chromosomenfehlverteilungen und eine Entkopplung des Chromosomenzyklus vom meiotischen Zellzyklus zur Folge haben. Da NuMA-Proteine nicht im Spermienkern nachweisbar sind, werden diese wahrscheinlich als maternaler Faktor erst während der Bildung des weiblichen Pronucleus in den männlichen Pronucleus aufgenommen. NuMA-Proteine sind somit nicht nur wichtig für die Oozytenreifung, sondern möglicherweise auch für eine erste Steuerung der Genexpression und der Centrosomenfunktion.

Diese Funktionen und die Beteiligung von NuMA-Proteinen an der Spindelbildung in mitotischen Zellen, lassen auch Zusammenhänge mit mitotischen Fehlverteilungen in der frühen Embryogenese vermuten (Entstehung chromosomaler Mosaik) z.B. bei gestörter Proteinbiosynthese.

3. 6. Chromosomale Ursachen

Bei chromosomalen Untersuchungen von Lebendgeburten und Aborten fanden sich Trisomien nahezu aller menschlichen Chromosomen. Trisomien der Chromosomen 1, 3, 6, 11, 12, 17, 19 und 22 sind jedoch vergleichsweise selten bei Lebendgeburten und Aborten. Kuhn, E.M. et al. (1987) vermuten, dass bedingt durch eine relativ hohe Gendichte dieser Chromosomen und durch die spezifische Abfolge stoffwechselrelevanter und gewebsspezifischer Gene, Trisomien dieser Chromosomen in sehr frühen Aborten enden, die durch zytogenetische Analysen nicht erfasst werden können.

Chromosomenfehlverteilungen können auch dadurch begünstigt werden, dass bestimmte Regionen der Chromosomen strukturell verändert vorliegen. Besonders sensible Regionen sind die Telomere, die NOR-Bereiche akrozentrischer Chromosomen, die Kinetochore und die Zentromere. Auch strukturelle Chromosomenaberrationen können das Risiko für Chromosomenfehlverteilungen erhöhen.

Bei keimenden Maispflanzen bildet sich durch Klustering der chromosomalen Telomere ein „chromosomales Bouquet“ in der meiotischen Prophase (Trelles-Sticken, E. et al., 1999) Veränderte Telomerstrukturen können die Entwicklung dieser Bouquet-Formation behindern, die Nondisjunction-Rate erhöhen und die meiotische Rekombination verringern.

Terminal der kurzen Arme menschlicher Chromosomen der D-(13; 14; 15) und der G-(21; 22) Gruppe sind ribosomale Gene („Tandem copies“ ribosomaler DNA) lokalisiert, die ribosomale RNA codieren und deshalb Nucleolus organisierende Regionen (NOR-Bereiche) oder auch Satelliten genannt werden. Diese NOR-Bereiche können vergrößert oder verkleinert sein (NOR-Polymorphismen; NOR-Heteromorphismen), ohne dass sich dadurch klinische Auffälligkeiten ergeben. Ein Zusammenhang zwischen NOR-Polymorphismen und dem erhöhten Risiko für Nondisjunction-Prozesse wurde schon früh vermutet (Zellweger, H. et al., 1974). Dieser Zusammenhang erscheint plausibel, da akrozentrische Chromosomen bei der Bildung ribosomaler RNA in der Nähe des Nucleolus eng benachbart liegen. Bei der Kondensation akrozentrischer Chromosomen vor der Zellteilung könnten heteromorphe NOR-Bereiche so die Verteilung akrozentrischer Chromosomen oder Chromatiden behindern. Spezielle NOR-Polymorphismen („double NORs“) sollen nach Untersuchungen von C.K. Jackson-Cook et al. (1985) und D.S. Murthy et al. (1989) ein spezieller Risikofaktor für Down-Syndrom Nachkommen sein. Keine Korrelation zwischen elterlichen „double NORs“ und der Häufigkeit von Trisomie 21-Fällen fanden hingegen Ray, M. und Pearson, J. (1979), sowie Hassold, T. et al. (1987).

Als weiterer Risikofaktor für Nondisjunction-Prozesse wurde das gehäufte Auftreten von Satelliten-Assoziationen akrozentrischer Chromosomen (Zellweger, H. et al., 1966) in mitotischen Zellen von Eltern trisomer Kinder angenommen. Eltern von Trisomie 21-Kindern zeigten in der Studie von Jacobs, P.A. und Mayer, M. (1981) jedoch nur eine geringe Häufigkeit von Satelliten-Assoziationen. In anderen Untersuchungen wurde eine deutlichere Assoziationsrate akrozentrischer Chromosomen, jedoch nur bei den Müttern der Down-Syndrom Kinder gefunden (Green, J.E. et al., 1989).

Mit dem Zentrum eines jeden Chromosoms sind die Kinetochore, große Komplexe aus mehreren Proteinen, verbunden. Sie regulieren den Auf- und Abbau der angekoppelten Mikrotubuli und steuern über motorisch wirksame Moleküle die Bewegung der Chromosomen. Kinetochore sind Anheftungsstellen für Mikrotubuli, welche die Verbindung zwischen dem Zentromer und den Polen des Spindelapparates darstellen und somit für die regelrechte Verteilung der Chromatiden, bzw. der Chromosomen verantwortlich sind (Alov, J.A., Lynbskii, S.L., 1977). Verkleinerte Kinetochore sollen weniger Mikrotubuli binden können (Mitchison, T.J., Kirschner, M.W., 1985) und somit das Risiko für Chromosomenfehlverteilungen erhöhen. Untersuchungen von Cherry, L.M. und Johnston, D.A. (1987) mit fluoreszenzmarkierten Antikinetochor-Antikörpern sprechen für diese Zusammenhänge, wobei sich die Größe der

Kinetochore unterschiedlicher Chromosomen sehr heterogen darstellt und besonders das Kinetochor des Y-Chromosoms konstant sehr klein ist.

Für die DNA- und Protein-Komponenten des Zenromer-Kinetochor Komplexes, verantwortlich für die Bewegung und Verteilung von Chromosomen oder Chromatiden wird zudem auch eine Empfindlichkeit gegenüber Umwelttoxinen diskutiert (Sullivan, B.A. et al., 1996).

Strukturelle Chromosomenveränderungen können ebenfalls das Risiko für Chromosomenfehlverteilungen erhöhen. So ist durch balancierte Robertsonsche Translokationen zwischen zwei der akrozentrischen Chromosomen 13, 14, 15, 21 oder 22 keine regelrechte Segregation der translozierten Chromosomen möglich. Unbalancierte Nachkommen sind vergleichsweise selten bei Trägern einer 13/14-Translokation zu erwarten (ca. 1%), jedoch treten Spontanaborte in einer Häufigkeit von 13-22% auf (Harris, D.J. et al., 1979; Schwartz, S. et al., 1986). Bei einer elterlichen 14/21-Translokation hingegen ist das Risiko für ein Kind mit Down-Syndrom (Abb.11) etwa 1-2% bei väterlichen Translokationsträgern und immerhin bei ca. 10-14% anzunehmen, wenn die Mutter Translokationsträgerin ist (Therman, E. et al., 1989); auch bei diesem Typ einer Robertsonschen Translokation haben Translokationsträger ein 24-33%iges Risiko für Spontanaborte (Neri, G. et al., 1983).

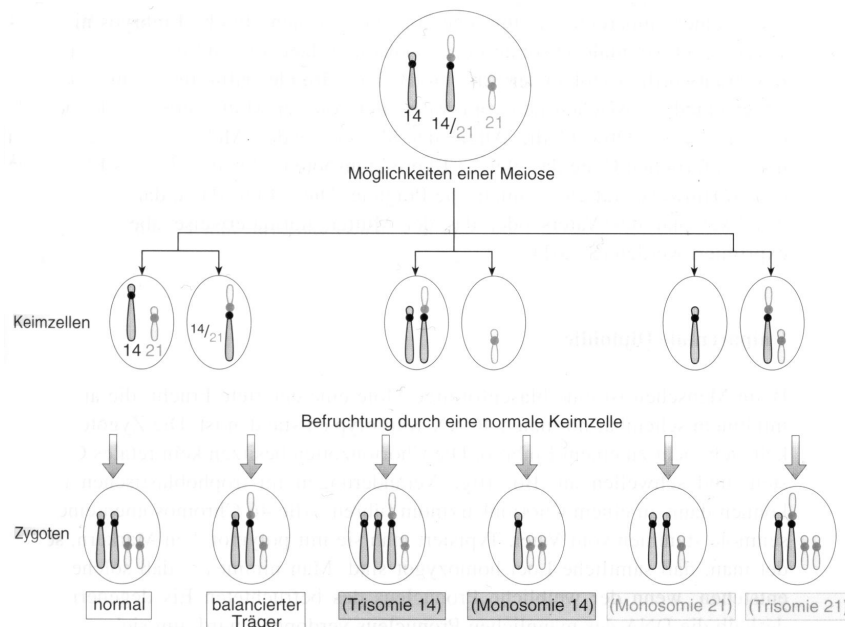


Abb. 11

Chromosomen-Segregation bei einer elterlichen 14/21-Translokation:

Ein symptomloser Träger einer zentrischen Fusion bildet oft unbalancierte Keimzellen, aus welchen sich Zygoten entwickeln können, die monosom oder trisom für eines der an der zentrischen Fusion beteiligten Chromosomen sind. In der Abbildung ist der Fall eines Trägers mit einer 14/21-Robertsonschen-Translokation skizziert. Fälle von Monosomie 14, Trisomie 14 oder Monosomie 21, entwickeln sich im Vergleich zu Trisomie 21 in der Regel nicht weiter und enden in frühen Aborten.

Modifiziert nach Strachan, T. et al. 1996

Eine kollaborative Studie an 1356 Pränataldiagnosen bei Eltern mit balancierter Robertsonischer Translokation zeigte, dass chromosomale Trisomien in einer Häufigkeit von 5,1 % auftraten (Bone, A. und Gallano, P., 1984). Spermienuntersuchungen bei 4 Trägern von 13/15 Translokationen (In vitro Spermienpenetration von Hamsteroozyten) ergab unbalancierte Spermien in einer Häufigkeit von 7,7 bis 27% (Pellestor, F., 1990). Mit dem bemerkenswert hohen Risiko von 100% für Monosomien oder Trisomien des Chromosoms 21 muss gerechnet werden, wenn ein Elternteil Träger einer 21/21-Robertsonschen Translokation ist.

Aber auch bei Trägern einer reziproken Translokation kann das Risiko für nahezu komplette Trisomien erhöht sein, wenn durch einen speziellen Translokationstyp, wie z.B. eine 11q/22q-Translokation bedingt, eine 3:1 Segregation zu erwarten ist.

Schon früh wurde überlegt, ob strukturelle, chromosomale Rearrangements, speziell Robertsonische Translokationen, durch interchromosomale Einflüsse die regelrechte Verteilung der Chromosomen in der Meiose behindern und damit das Risiko für Trisomien erhöhen könnten (Lejeune, J., 1965). Mikkelsen, M. (1971) schätzte das Down-Syndrom Risiko für Frauen, die eine D/D-Robertsonsche Translokation tragen durch interchromosomale Fernwirkung auf 2.0%. Luciani, J.M. et al. (1984) konnte bei der Pachytän-Analyse einer 13/14 Translokation eine präferentielle Assoziation zwischen dem 13/14 Trivalent und dem 21iger Bivalent beobachten. Dabei handelt es sich allerdings um Einzelbeobachtungen, die zumeist nicht bei zentrischen Fusionen, sondern öfter bei reziproken Translokationen auftreten (Couzin, D.A. et al., 1987; Lindenbaum, R.J. et al., 1985). Tierversuche zeigen zudem, dass auch die durch Translokation verursachte Bildung von Multivalenten schon die Homologenpaarung und damit auch die regelrechte Verteilung der Chromosomen in der Meiose behindert. So konnte bei weiblichen Mäusen mit Robertsonischen Translokationen gefunden werden, dass die Spindelbildung in der Meiose noch regelrecht verläuft, die Chromosomen sich in den meisten Oozyten aber nicht mehr in der Äquatorialebene anordnen können (Eichenlaub-Ritter, U., Winking, H., 1990). Damit sind die Chromosomen in der Metaphase I fehlorientiert und Chromosomenfehlverteilungen vorprogrammiert.

3. 7. Genetische Ursachen

Aus der Beobachtung, dass Aneuploidien in Familien gelegentlich gehäuft auftreten, folgerte Boczkowski, K. et al. (1969), dass eine familiäre, wahrscheinlich genetisch bedingte Prädisposition für Nondisjunction bestehen müsste. F₁-Hybride aus der Kreuzung von NMRI/Han- und C57/bl-Mäusen ovulieren signifikant häufiger hyperploide Oocyten als die weiblichen Mäuse der Elternstämme (Hansmann, I. und Jenderny, J., 1983), was für genetische Faktoren bei der Auslösung von Nondisjunction-Prozessen spricht. Alfi, O.S. et al. (1980) fand in Kuwait unter Kindern nahe verwandter Eltern 4 mal häufiger Down-Syndrome als unter Kindern nicht verwandter Eltern; er leitete daraus die Vermutung ab, dass es ein Gen für Nondisjunction beim Menschen geben müsse. Molekulargenetische Analysen bei Müttern von Down-Syndrom Kindern lassen Zusammenhänge zwischen Genmutationen und Fehlverteilungen des Chromosoms 21 vermuten. So fand James, S.J. et al. (1999) bei Müttern von Down-Syndrom Kindern signifikant häufiger C→T Mutationen am Nucleotid 677 im Methylentetrahydrofolatreduktase-Gen (MTHFR). Diese 677C→T Mutation hat eine funktionelle Folsäure Defizienz wie auch eine gestörte DNA-Methylation (DNA-Hypomethylation) zur Folge und war bisher nur als Risikofaktor für Neuralrohrdefekte bekannt (van der Put, N.M. et al., 1998). DNA-Hypomethylation soll als Folge der 677C→T Mutation und dem damit entstehenden abnormalen Folsäuremetabolismus auch das Risiko einer meiotischen Fehlverteilung für das Chromosom 21 erhöhen. In einer Follow-up Studie konnten James, S.J. und Mitarbeiter (Hobbs, C.A. et al., 2000) die Assoziation zwischen MTHFR-Polymorphismen und Trisomie 21 an größeren Patientenzahlen bestätigen. Zusätzlich wurde ein weiteres Gen des Folsäurestoffwechsels untersucht (Methionin Synthase Reduktase: MTRR). Auch bei A→G Mutationen im Nucleotid 66 dieses Gens wird ein erhöhtes Risiko für eine Spina bifida bei Nachkommen diskutiert. Eine besondere Risikogruppe für Down-Syndrom Kinder sollen nach dieser Studie Frauen mit Polymorphismen am MTHFR- und am MTRR-Locus sein. Bei Frauen mit Mutationen am MTHFR- und MTRR-Gen wird zudem eine erhöhte Homozystein-Plasmakonzentration gefunden; dies soll verglichen mit Frauen ohne diese Mutation mit einem erhöhten Risiko von 2,6-2,9 % für Down-Syndrom Kinder verbunden sein. Als praktische Konsequenz aus diesen Untersuchungen schlug Rubin, R. (1999) vor, Schwangeren und speziell solchen mit Polymorphismen im MTHFR- und/oder MTRR-Gen gezielt Folsäure anzubieten, um so das Risiko für eine Trisomie 21 und Neuralrohrdefekte zu vermindern.

Hirschhorn, K. und Hsu, L.Y. (1969) diskutierten bei blutsverwandten Eltern portugiesischer Herkunft, deren Kinder gehäuft Aneuploidie-Mosaiken aufwiesen, ein autosomal rezessives Gen, das homozygot mitotische Instabilitäten induziert; dies könnte zu postzygotischen Aneuploidie-Mosaiken oder auch durch Mitosestörungen in der Äquationsteilung der Meiose zu komplett aneuploiden Nachkommen führen. Schon Beadle, G.W. (1932) beschrieb beim Mais das rezessive Gen „Sticky“, welches für mitotisches Nondisjunction prädisponiert. Auch bei *Drosophila* wurde eine ähnliche rezessive Mutation gefunden (Lewis, E.-B. und Gencerella, W., 1952). Solche rezessiven Mutationen, die homozygot die regelrechten mitotischen Teilungen beeinflussen, vermuteten Papi, L. et al. (1989) bei zwei Kindern verwandter Eltern. Diese Kinder, die durch mentale Retardierung, Mikrocephalie und Minderwuchs auffielen, zeigten multiple Chromosomenmosaiken in Lymphozyten und Fibroblasten in einer Häufigkeit von 15-20 %; darunter waren verschiedenste Aneuploidien, wobei Trisomien der Chromosomen 7 und 8 besonders häufig waren. Die klinische Symptomatik der Kinder wurde von den Autoren nicht auf ein Gen-Dosis Ungleichgewicht durch die Trisomie-Mosaiken zurückgeführt sondern darauf, dass die trisomen Zellen häufiger absterben und damit die regelrechte, embryonale Differenzierung behindern. Hinweise dafür fanden auch Flejter, W.L. et al. (1998), die zwei Schwestern mit geringfügig ausgeprägter Mikrocephalie und Wachstumsretardierung beschrieben, die multiple Trisomien meist der Chromosomen 8 und 18 aufweisen. Da diese Kinder keine für Trisomie 8- und 18-Mosaiken typischen Anomalien zeigten, vermuteten die Autoren, dass die trisomen Zellen nicht früh in der Embryogenese sondern später durch Prädisposition für mitotische Instabilität entstanden sind. Warburton, D. et al. (1991) beschrieb ein 17-jähriges Mädchen mit mentaler Retardierung und schwerer Mikrocephalie, bei dem ebenfalls zahlreiche trisome Mosaiken vorlagen. In ca. 10 % Phytohämagglutinin (PHA)-stimulierten Lymphozyten, Hautfibroblasten und Knochenmarkszellen fanden sich Trisomien aller Chromosomen mit Ausnahme der Chromosomen 5, 10, 13, 14 und 17. Diese zytogenetischen Befunde konnten reproduzierbar während eines 3-jährigen Untersuchungszeitraums erhoben werden; die Autoren schlugen für Fälle mit dieser zytogenetischen Besonderheit die Bezeichnung „mosaic variegated aneuploidy“ (MVA) vor. In der Folgezeit wurden insgesamt 11 Fälle mit MVA publiziert (Limwongse, C. et al., 1999).

In Lymphozytenkulturen von Paaren mit trisomen Kindern und wiederholten Aborten fanden Staessen, C. et al. (1983) signifikant häufiger hyperploide Metaphasen als bei Kontrollpaaren. Als Ursache vermuteten die Autoren eine individuelle Prädisposition für mitotische Fehlverteilungen. Diese möglicherweise genetisch determinierte Tendenz zu mitotischem Nondis-

junction soll sich in somatischen Zellen, aber auch in der mitotischen zweiten Reifeteilung der Meiose auswirken und könnte damit das Risiko für Trisomien erhöhen. Zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen belegen die Bedeutung der mitotischen Meiose II bei der Entstehung von Trisomien. So zeigten Hassold, T.J. und Jacobs, P.A. (1984) mittels zytogenetischer Marker (chromosomale Heteromorphismen), dass ca. 86% der chromosomalen Verteilungsfehler in der maternalen Meiose I und immerhin ca. 14% in der mitotischen maternalen Meiose II entstehen. Mittels perizentrischer DNA-Polymorphismen sind sogar 22,9% aller Verteilungsfehler auf die mitotische, maternale Meiose II zurückzuführen (Antonarakis, S.E. et al., 1991). Auf paternale Meiose I Fehler sollen nach zytogenetischen Analysen 72,4% und auf Meiose II Fehler 27,6% der Fehlverteilungen zurückzuführen sein; molekulargenetische Untersuchungen zeigen sogar, dass der überwiegende Anteil der Meiosefehler in der Spermio-genese (77,8%) auf Fehlern in der mitotischen Meiose II beruht.

Zheng, C.J. und Byers, B. (1992) verweisen ebenfalls auf die Bedeutung mitotischer Verteilungsfehler, allerdings vor der Meiose während der fetalen Entwicklung des Ovars. In diesem Gemisch euploider und aneuploider Zellen sollen dann in der anschließenden Meiose die euploiden Oocyten einen Selektionsvorteil haben und eher zur Reifung kommen. Mit fortschreitendem mütterlichen Alter wäre dann eine Anreicherung aneuploider Oocyten zu erwarten und damit die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines trisomen Keimes erhöht („oocyte selection“-Hypothese).

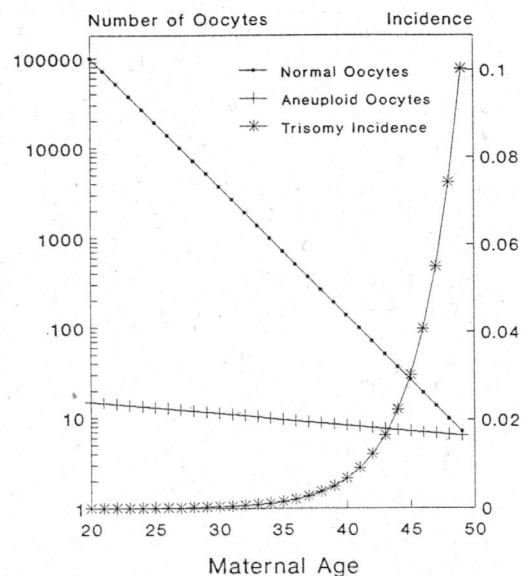


Abb. 12

Vergleich der Abnahme normaler und aneuploider Oozyten bei zunehmendem mütterlichen Alter. Durch den Selektionsvorteil euploider Oozyten und damit einer früheren Reifung kommt es mit fortschreitendem mütterlichen Alter zu einer deutlichen Abnahme normaler Oozyten und damit zu einer relativen Anreicherung aneuploider Oozyten („oocyte-selection“-Hypothese).

Modifiziert nach Zheng, C.-J. et al. 1992

Durch Analysen von DNA-Polymorphismen bei Familien mit Down-Syndrom Kindern lassen sich die Meiosefehler auf die Meiose I oder die mitotische Meiose II zurückführen. Beim Vergleich von maternalem Meiose I und II Nondisjunction in diesen Familien sind keine unterschiedlichen Verteilungen des mütterlichen Alters festzustellen (Antonarakis, S.E. et al., 1991). Dies könnte als Hinweis gewertet werden, dass die mit dem mütterlichen Alter zunehmende Häufigkeit trisomer Kinder nicht auf häufigeren Verteilungsfehlern in der Meiose I oder II beruht, sondern dass andere Mechanismen zur Zunahme aneuploider Keime bei höherem mütterlichen Alter führen. Eine Erklärung dafür wäre neben der bereits erwähnten „oocyte selection“ Hypothese auch die „relaxed selection“ Hypothese von Aymes, S. und Lippman-Hand, A. (1982). Diese Theorie, die auf statistischen Erhebungen und Wahrscheinlichkeitsrechnungen anhand von Literaturdaten beruht, geht davon aus, dass die Entstehung aneuploider Gameten während des reproduktiven Lebens von Frauen und Männern konstant bleibt. Die Selektion in utero gegen trisome Embryonen soll mit zunehmendem mütterlichen Alter abnehmen. Bei Frauen ab dem 29. Lebensjahr sollen dann Spontanaborte von Feten mit autosomalen und X-chromosomalen Trisomien seltener werden und damit die Wahrscheinlichkeit für die Geburt trisomer Feten steigen.

4. Exogene Einflüsse auf Nondisjunction-Ereignisse

Neben den zahlreichen endogenen Ursachen, die Chromosomenfehlverteilungen auslösen können, werden auch exogene Einflüsse wie Strahlen, Chemikalien und Viren als Ursachen für Nondisjunction Ereignisse diskutiert.

4. 1. Strahlen

Die Vermutung, dass energiereiche Strahlung Mutationen auslösen könnte, wurde schon von Muller, H.J. (1927) bei *Drosophila melanogaster* und von Stadler, L.J. (1928 a und b) bei *Gerste* und *Mais* bestätigt. Der direkte Einfluss von Strahlung oder die indirekte Wirkung über Radikale auf die zelluläre DNA ist vielfach belegt (Schulte-Frohlinde, D., 1989). Auch das „United Nation Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR, 1988) und das „Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation of the US National Research Council (BEIR, 1990) beschreiben einen deutlichen Anstieg struktureller Chromosomenaberrationen und unbalancierter Translokationen nach Strahlenexposition. Die Häufigkeit von numerischen Chromosomenaberrationen bei zunehmender Strahlendosis wird beim Menschen hingegen von UNSCEAR und BEIR als gering eingeschätzt.

Nach Einsatz der ersten Atombombe, einer Uran-235 Bombe im August 1945 über Hiroshima und 2 Tage später einer Plutonium-239 Bombe in Nagasaki untersuchte später eine amerikanisch-japanische Kommission (Radiation Effects Research Foundation: RERF) unter anderem die genetischen Auswirkungen radioaktiver Strahlung. Es fand sich keine erhöhte Anzahl von Down-Syndrom Kindern im Untersuchungskollektiv mit Strahlenbelastung (Schull, W.J. und Neel, J.V., 1962). Auch numerische Gonosomenaberrationen traten nicht gehäuft auf (Neel, J.V. et al., 1988).

	Anzahl der Kinder	Anzahl mit gonosomalen Aberrationen		
		Männlich	Weiblich	Total
Kinder exponierter Eltern	8322	12 (0,307%)	7 (0,158%)	19
Kinder nicht exponierter Eltern	7976	16 (0,435%)	8 (0,186%)	24

Tabelle 2:

Numerische gonosomale Aberrationen bei Kindern exponierter und nicht exponierter Eltern.
Modifiziert nach Neel, J.V. et al. 1989

Im April 1986, nach dem Reaktorunfall von Tschernobyl beobachteten Sperling, K. et al. (1994), dass in West-Berlin neun Monate nach dem Reaktorunfall Down-Syndrom Fälle häufiger als erwartet auftraten. Damit stand ein möglicher Zusammenhang zwischen Strahlenbelastung und der Auslösung von Nondisjunction-Prozessen wieder im Mittelpunkt des Interesses.

Schon Uchida, I.A. und Lee, C.P.V. (1974) konnten an Mäusen zytogenetisch zeigen, dass nach Bestrahlung während der präovulatorischen Oocytenentwicklung aneuploide Keimzellen häufiger auftraten. Seither konnte in mehreren Studien bestätigt werden, dass ionisierende Strahlung Chromosomenfehlverteilungen bei der männlichen und weiblichen Keimzellenreifung auslöst (Speed, R.M. und Chandley, A., 1981; Tease, C., 1982, 1985; Russo, A. et al., 1983; Hansmann, I. et al., 1979, 1985; Tease, C. und Fisher, G., 1986; Pacchierotti, F. et al., 1987; Griffin, C.S. und Tease, C., 1988; de Boer, P. und van der Hoeven, F.A., 1991). Bei jungen und älteren bestrahlten Mäuseweibchen treten in Abhängigkeit von der eingesetzten Strahlendosis embryonale Aneuploidien gleich häufig auf; diese Versuche sprechen nicht für eine Zunahme der Strahlungssensitivität bei zunehmendem mütterlichen Alter (Tease, C., 1982). Aus eigenen Experimenten und den Untersuchungen anderer Autoren schätzt Pacchierotti, F. et al. (1987), dass nach Strahleneinwirkung die Aneuploidiehäufigkeit in weiblichen und männlichen Keimzellen in etwa gleich groß ist (ca. $2-7 \times 1/100$ per Gray). Dieser Wert unterscheidet sich nicht wesentlich von der Häufigkeit durch Strahlen induzierter Translokationen in Spermatogonien. Mit ähnlichen Versuchsansätzen war es anderen Autoren jedoch nicht möglich, einen Einfluss von Röntgenstrahlen auf die meiotische Chromosomensegregation nachzuweisen (de Boer, P. und Tates, A.D., 1983; Hansmann, I., 1983). Bemerkenswert in diesem Zusammenhang sind auch Veröffentlichungen, die auf eine abnehmende Häufigkeit von Aneuploidien nach Strahlenbelastung hinweisen (Nijhoff, J.H. und de Boer, P., 1980; Hansmann I. et al., 1983).

Den Einfluss von Strahlen auf die meiotische Chromosomensegregation konnten auch Reichert, W. et al. (1984) im Prinzip bestätigen. Nach Röntgenbestrahlung von weiblichen NMRI- Mäusen wurden unter anderem M II – Oocyten sowie überlebende Embryonen nach 13.5 tägiger Schwangerschaft untersucht. Nach Bestrahlung mit 2 Gray fanden sich in M II – Oocyten strukturelle wie auch numerische Chromosomenaberrationen (vorwiegend Hypoploidien). In den überlebenden Embryonen hingegen waren weder strukturelle noch numerische Chromosomenanomalien nachweisbar.

Gray:	Energiedosis, gibt die durch ionisierende Strahlung auf Materie übertragene und dort absorbierte Energie an. Gray (Gy) bzw. Joule pro Kilogramm (J/kg) 1 Gy = 1 J/kg
Sievert:	Einheit für Äquivalentdosis; im Strahlenschutz verwendetes Maß für die biologische Wirkung ionisierender Strahlen, wird ermittelt als Produkt aus der Energiedosis (Gray) und dem dimensionslosen Bewertungsfaktor q. Einheit = Sievert (Sv) bzw. Joule pro Kilogramm (J/kg).

Beim Menschen wurden aus ethischen Gründen Untersuchungen zum meiotischen Nondisjunction nach Strahlenexposition nicht durchgeführt. In vitro Analysen zur Wirkung von Strahlen auf die mitotische Chromatidverteilung in menschlichen Lymphozyten und Fibroblasten wurden hingegen erst kürzlich publiziert (Kirsch-Volders, M. et al., 1996; Touil, N. et al., 2000). Dabei wurde die mitotische Nondisjunction-Rate und der Chromatidverlust mit einer Kombination verschiedener Methoden untersucht (Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH-Analyse) im Mikronukleus Test). Röntgenbestrahlung mit einer Dosis von 1 Gray und mehr induzieren eine erhöhte Rate von Aneuploidien in menschlichen Lymphozyten und Fibroblasten; eine vergleichsweise höhere Röntgensensibilität wurde für die Fibroblasten gefunden, die schon nach Bestrahlung mit 0,5 Gray eine statistisch signifikante Zunahme von mitotischem Nondisjunction aufwiesen. Auch mit Gamma – Strahlen einer Dosis von 1 Gray und mehr konnte bei ähnlichen Versuchsbedingungen eine eindeutige Zunahme mitotischen Nondisjunctions beobachtet werden; geringere Strahlendosen (0,1; 0,25; 0,5 Gray) zeigten diesen Effekt jedoch nicht.

Aufnahme	Belastung
Übersicht	2,0–0,8 mSv
Bildverstärker	0,4–1,6 mSv
Zielaufnahme	3,0–12,0 mSV
Durchleuchtung	6,0–24,0 mSv
CT	31,0–86,0 mSv

Abb 13

Strahlenbelastung bei diagnostischen Röntgenaufnahmen (Uterus im Strahlenfeld).
Modifiziert nach Schmidt-Matthiesen, H. et al. 1998

Strahlenbelastung	Konsequenz
<50 mSv	Keine Indikation zur Interruptio
50–200 mSv	Interruptio erwägen, in Abhängigkeit von der individuellen Bewertung der aufgeklärten Patientin
200 mSv	Interruptio zu empfehlen, in Abhängigkeit von der Einstellung der aufgeklärten Patientin

Abb. 14

Konsequenzen für die Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Strahlenbelastung zwischen dem 10. Tag und der 25. SSW post conceptionem.

Modifiziert nach Schmidt-Matthiesen, H. et al. 1998

Im UNSCEAR – Report (1982) wurden 12 Studien verglichen, in denen untersucht wurde, ob nach präkonzeptioneller Bestrahlung mehr Kinder mit Down-Syndrom geboren wurden als erwartet. In vier dieser epidemiologischen Studien fand sich verglichen mit Kontrollen ein signifikant erhöhtes Auftreten von Trisomie 21 Fällen, in acht Studien jedoch nicht.

Land	Studien-Typ	Fälle	Ergebnis
Kanada 1961	retrospektiv	81 DSM	Signifikanter Anstieg der DS-Inzidenz bei exponierten Müttern (Abdominale Exposition oder Fluoroskopie)
Kanada 1968	prospektiv	861 M	Signifikanter Anstieg des DS bei exponierten Müttern
Dänemark 1970	retrospektiv	?	Kein signifikanter Strahlungseffekt
Japan 1962	prospektiv	15034 M	Frequenz des DS in der Progenie exponierter Mütter entsprach weniger als der Hälfte der Kontrollgruppe; nicht signifikant
Großbritannien			
Schottland 1959	retrospektiv	117 DSP	Kein signifikanter Strahlungseffekt
England 1961	retrospektiv	51 DSM	Kein signifikanter Anstieg des DS bei Kontrollgruppen
N.-Irland 1962	retrospektiv	197 DSM	Kein signifikanter Strahlungseffekt
England 1970	prospektiv	630 M	Kein signifikanter Strahlungseffekt
England 1972	retrospektiv	465 DSP	Signifikanter Anstieg des DS bei exponierten Müttern, mit Strahlenexposition, 10 oder mehr Jahre vor entsprechender Konzeption
USA			
1965	retrospektiv	216 DSP	Signifikanter Anstieg des DS bei exponierten Müttern
1969	retrospektiv	61 DSM	Kein signifikanter Strahlungseffekt
1977	retrospektiv	128 DSP	Kein signifikanter Strahlungseffekt

Tabelle 3

Strahlenexposition und Down-Syndrom:
Epidemiologische Studien (UNSCEAR 1982).
DSM: Mütter von Down-Syndrom Nachkommen; DS: Down-Syndrom; M: Mütter;
DSP: Eltern von Down-Syndrom Nachkommen

In einigen Gebieten der Erde (Kerala, Südindien; Espirito Santo, Brasilien; Yangjiang Land, China) ist die natürliche Radioaktivität 10 - 100 mal höher als üblich (High background radiation areas: HBRA); dies beruht auf Monazitsand im Boden, der einen hohen Anteil von Thorium und Radium aufweist. Bei einer Bevölkerungsgruppe in Kerala (12918 Individuen) wurden Down-Syndrom-Kinder in einer Häufigkeit von 1 : 1075 gefunden; in einer Kontrollpopulation (5938 Individuen) trat kein Kind mit Down-Syndrom auf (Kochupillai, A.G. et al., 1976). Auch verglichen mit England (Down-Syndrom (DS) Inzidenz 1 : 10000), Deutschland (DS Inzidenz 1 : 7000), Dänemark (DS Inzidenz 1 : 4000) oder einem anderen Gebiet Südindiens (Madras) (DS Inzidenz 1 : 3833) wurden in Kerala signifikant häufiger Kinder mit Trisomie 21 geboren. Entsprechende Befunde konnten für Espirito Santo, einem HBRA-Gebiet in Brasilien erhoben werden (Barcinski, M.A. et al., 1975). Bei epidemiologischen Untersuchungen an 80 000 Individuen eines HBRA-Gebietes in China fanden sich verglichen mit einem Kontrolldistrikt Down Syndrom Kinder im HBRA-Gebiet etwas häufiger, allerdings ist dieser Unterschied nicht statistisch zu sichern. (Wei, L. et al., 1987, 1990 und 2000).

4. 2. Chemikalien

Von vielen Chemikalien ist bekannt, dass sie entsprechend ihrem chemischen Aufbau Reaktionen mit Zellbestandteilen eingehen. Bei entsprechenden Chemikalienkonzentrationen sind somit Interaktionen denkbar, die Aneuploidien zur Folge haben können. Hierzu sind Chemikalien (aneugenic chemicals) zu rechnen, die DNA-reaktiv sind und solche wie z. B. lipophile Substanzen, die Interaktionen mit Zellbestandteilen (Mikrotubuli, Spindelapparat, Zentriolen, Kinetochoren-Proteine, zentomerische DNA) bilden und damit die Zellproliferation beeinflussen können. Bei hohen, zelltoxischen Chemikalienkonzentrationen werden zudem physiko-chemische Veränderungen der Zelle induziert, die die Zellteilung behindern und Nondisjunction-Prozesse auslösen können (Onfelt, A., 1987).

Bei der meiotischen Zellteilung können weitere hochsensible Abläufe durch den Einfluss von Chemikalien gestört oder blockiert werden und so Chromosomenfehlverteilungen zur Folge haben. Hier sind die Homologen-Paarung, das Crossover, die Bildung des synaptenomalen Komplexes und die zeitlich unterschiedlichen Abläufe des weiblichen und männlichen Meiosezyklus zu nennen. Rein meiosespezifische, aneugenische Chemikalien sind allerdings nicht bekannt. Auch sind viele experimentelle Befunde über Nondisjunction auslösende Chemika-

lien in vivo und in vitro nur bei Tieren erhoben worden. Beobachtungen, dass Chemikalienexpositionen menschlicher Populationen Aneuploidien oder Polyploidien auslösen, sind selten; so fanden Czeizel, A.E. et al. (1993), dass nach Aufnahme des Pestizids Trichlorophon mit der Nahrung lokal begrenzt deutlich mehr Down-Syndrom Kinder als erwartet geboren wurden. Toxikologische Untersuchungen belegen, dass chemische Schädigungen bei Tieren und Menschen erstaunlich vergleichbar sind (Zbinden, G., 1985). Die Befunde über aneugene Chemikalien könnten somit auch für den Menschen gelten; zumindest sind im Tierexperiment gefundene chemische Aneugene als potentiell gefährlich für den Menschen einzustufen.

Schon 1983 war nach einer Zusammenstellung von multizentrischen Studien an Oocyten, Spermatozyten und F1-Embryonen im Tierversuch (Hansmann, J., 1983) eine aneugene Aktivität für die folgenden Substanzen nachgewiesen worden:

Trenimon, Cyclophosphamid, Methotrexat, MMS, EMS, Natulan, Bleomycin, Aminosäureanalogon: 4-Fluoro-dl- β phenylalanin (PFPA), Benzimidazolderivat: Carbendazim (MBC), Cadmium, Colchicin, Vincristin, Äthanol.

Eine statistisch signifikante Erhöhung der Aneuploidie-Rate wurde nicht gefunden nach der Behandlung der Tiere mit den Chemikalien:

Mitomycin C, TEM, IMS, Hycanthon, Benomyl, Nocodazol, 6-Mercaptopurin, Trypaflavin, Isoniazid.

Die aneugene Wirkung der Alkylantien Trenimon und Cyclophosphamid konnte auch in späteren Untersuchungen an Eizellen präovulatorisch behandelte Laborsäuger bestätigt werden (Estler, C.J., 1995). Trenimon induziert danach in einer Konzentration von 1mg/kg Körpergewicht meiotisches Nondisjunction. Dagegen kann nach Applikation von Cyclophosphamid (150 mg/kg Körpergewicht) nur eine geringfügige Zunahme meiotischer Chromosomenfehlverteilungen verzeichnet werden.

Mit der Entwicklung neuer Vorstellungen über die Wirkungsweise aneugener Chemikalien konnten neue Testverfahren entwickelt werden, die die spezifischen Wirkungsmechanismen verschiedener Aneugene berücksichtigen und zudem weniger zeitaufwendig sind als die

aufwendigen Meioseanalysen an Laborsäugetern (Parry, J. M. et al., 1996; Parry, J. M. et al., 2000). So konnte für das Pestizid *Benomyl* gezeigt werden, dass es den präzisen Ablauf des Zellzyklus verändert und dadurch Aneuploidien auslösen kann. Benomyl und auch sein aktiver Metabolit Carbendazim stellten sich dabei als Inhibitoren des Spindelapparates dar (Bentley, K. S. et al., 2000). Ähnliche Wirkungsmechanismen wurden für einige Pestizide nachgewiesen, deren Lizenz zur Anwendung in der EG beantragt worden war, konnten aber auch für Pharmazeutika und Industriechemikalien verschiedener chemischer Struktur nachgewiesen werden (Parry, J. M. und Sors, A., 1993).

Synthese und Funktion des Spindelapparates sowie die Cytokinese sind in Mammalierzellen sensitiv gegenüber Chemikalieneinwirkungen. Mit gentechnisch veränderten V 79- Hamsterzellen unterschiedlicher P-450 Isoenzymaktivität können lipophile Chemikalien metabolisiert werden. So induzieren stark lipophile polychlorierte Biphenyle (PCB) schon bei Konzentrationen von 5×10^{-6} und 2×10^{-5} M eine signifikante Zunahme von C-Mitosen als Indiz für die aneugene Aktivität dieser Chemikalien. Nach Behandlung mit dem PCB CB-126 traten sogar schon dann C-Mitosen auf, wenn keine oder nur eine sehr geringe Zelltoxizität zu beobachten war (Dogra, S. et al., 1990).

Die Abnahme der intrazellulären Konzentration reduzierten Glutathions verändert den Mitoseablauf in V79-Hamsterzellen (Onfelt, A., 1986). Es lag daher nahe zu überprüfen, ob Chemikalien, die die Glutathionkonzentration verändern, durch Mitosestörungen Nondisjunction Ereignisse induzieren. Zur Oxidation bzw. zur Bindung des intrazellulären Glutathions wurden die Chemikalien Diamid und Diäthylmalat verwendet. Als Kriterien für eine Störung des Mitoseablaufs wurden die Synthese des Spindelapparates, Veränderungen der Chromosomen-Spindel Interaktionen, die Bildung von C-Mitosen und die Inhibition der Zytokinese bewertet. Werden die intrazellulären Konzentrationen reduzierten Glutathions um 50-70 % verringert, führt dies zu einer Zunahme an C-Mitosen, Störungen der Zytokinese und der Bildung abnormaler Chromatinstrukturen (Parry, J. M. et al., 1996). Verändern Chemikalien die Konzentration reduzierten Glutathions um nur ca. 30 % wird der Ablauf der Zellteilung so gestört, dass Aneuploidien und/oder Polyploidien die Folge sind. Auch bei Inaktivierung des Enzyms Topoisomerase II werden Metaphasen blockiert und die Chromatidentrennung unterbleibt (Vermura, T. et al., 1987). Eine einstündige Enzymblockierung führt zu deutlichen Anaphaseanomalien. Dies erklärt sich dadurch, dass bei fehlender Topoisomerase II Funktion die Trennung der Zentromerbereiche und die regelrechte Chromatiden Segregation entkoppelt

sind (Downes, C. S. et al., 1991). Chemikalien, die die Topoisomerase Funktion beeinflussen, haben somit ein aneugenes Potential.

Den Einfluss von Chemikalien auf die Synthese und Funktion des meiotischen Spindelapparates überprüften Miller, B. M. und Adler, I. D. (1992) an Mäusespermatozyten. Untersucht wurden Acrylamid (AA), Colchicin (COL), Econazol (EZ), Chloralhydrat (CH), Hydroquinon (HQ), Diazepam (DZ), Thiabendazol (TB), Cadmiumchlorid (CD), Pyrimethamin (PY), Thimerosal (TM) und Vinblastin (VBL). Nach Behandlung von F1-Mäusen mit AA, COL, EZ, CH, HQ, und VBL war die Häufigkeit von hyperploiden sekundären Spermatozyten deutlich erhöht, was Nondisjunction-Ereignisse in der ersten meiotischen Teilung anzeigt. DZ und CD waren weniger effektiv, aber dennoch signifikant positiv in der Auslösung von Chromosomenfehlverteilungen. Zusätzlich verzögern COL, EZ, CH, HQ, DZ, CD und VBL den Meioseablauf in primären und sekundären Spermatozyten. Verzögerungen des Meioseablaufes sind ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung von Aneuploidien. Viele dieser spindelaktiven Chemikalien interagieren mit Mikrotubuli assoziierten Proteinen (MAPs), verzögern den Mitoseablauf und induzieren dadurch eine vorzeitige Centrosomentrennung. Die Folge sind multipolare und monopolare Spindeln, deren Fehlfunktion dann zu Chromosomenfehlverteilungen führen kann. Durch die Interaktion dieser Chemikalien mit den Mikrotubuli wird zudem die Anzahl der Spindelfibern verändert, was zu einer fehlerhaften Segregation der Chromosomen in der Meiose, aber auch der Chromatiden in der Mitose führen kann.

Treten Zellen mit Chromosomenaberrationen in die Anaphase ein, werden zentromerlose Bruchstücke nicht regelrecht verteilt und bilden Mikrokerne, sofern die Zytokinese blockiert wird. Mikrokerne entstehen während der ersten mitotischen Teilung nach der Induktion von Chromosomenaberrationen. Wird in solchen Zellen die Teilung durch Cytochalasin B, einem Inhibitor der Mikrofilamentaggregation verhindert, entstehen zweikernige Zellen, in denen Mikrokerne gut erkennbar sind. Dieser Mikronucleus-Test, der 1985 von Fenech, M. und Morley, A. A. entwickelt wurde, ist ein erprobtes Testverfahren zur Erfassung klastogener Aktivitäten. Mikrokerne entstehen aber nicht nur aus Chromosomenbruchstücken als Folge von Chromosomenbrüchen, sondern auch aus ganzen Chromosomen, die in der vorangegangenen Mitose fehlverteilt wurden. Durch die Zuordnung eines Mikrokerns als Folge eines Chromosomenbruchs oder eines Nondisjunction-Ereignisses ist die klastogene wie auch die aneugene Aktivität einer Chemikalie zu erfassen (Parry, J. M. und Parry, E. M., 1987; Chung, H.W. et al., 2002). Diese Zuordnung gelingt durch den Nachweis von perizentrischer DNA.

Hierzu werden zentromerspezifische Antikörper aus dem Serum von Patienten mit CREST-Syndrom, einer Sklerodermie ähnlichen Hauterkrankung verwendet, aber auch die Fluoreszenz-In Situ-Hybridisierung (FISH-Technik) mit chromosomenspezifischen Alphoid Satelliten DNA-Sonden (Parry, J. M. und Natarajan, A. T., 1993; Fenech, M., 2000). Diese Analyse von Chromosomenspezifischen Mikronuclei in binucleären Zellen hat sich als Nachweis der aneugenen Aktivität direkt wirkender Chemikalien bewährt. Aber auch Chemikalien, die erst nach metabolischer Aktivierung aktiv werden, lassen sich in gentechnisch veränderten Mammalierzellen mit metabolischer Enzymaktivität nachweisen. Benzimidazole wie Mebendazol und Thiabendazol, die zur Behandlung von Helminthesinfektionen verwendet werden, sowie in der Landwirtschaft eingesetzte Pestizide, wie Carbendazim wurden im Rahmen des Aneuploidie Projektes der Europäischen Union im Mikronucleus Test an menschlichen Lymphozytenkulturen überprüft. Dabei zeigte sich eine deutliche aneugene Aktivität bei Mebendazol und Carbendazim; Thiabendazol induziert hingegen keine Zunahme Chromosomenspezifischer Mikronuclei (Van Hummelen, P. A. et al., 1995). Auch für Colchicin, das früher häufiger, heute nur noch als Differentialtherapeutikum bei akuten Gichtanfällen eingesetzt wird, und Vinblastinsulphat konnten aneugene Aktivitäten im Mikronucleustest nachgewiesen werden. Bei der Durchführung von Mikrokerntests fanden Schultz, N. und Onfelt, A. (1994), dass sich die Testzellen nach der Einwirkung von Cytochalasin B, dem Auswaschen dieser Chemikalie und einer anschließenden Erholungsphase erneut teilen und nur nachfolgende Zellgenerationen unterschiedliche chromosomale Aneuploidien aufweisen. Auch durch andere Chemikalien, die die Zellteilung blockieren und binucleäre Zellen bilden, werden Fehlfunktionen ausgelöst, die schließlich zur Bildung aneuploider Tochterzellgenerationen führen. Diese aneugene Aktivität wurde für Chemikalien unterschiedlichen Wirkungsspektrums an V 79 chinesischen Hamsterzellen überprüft; neben Cytochalasin B hemmen die folgenden Chemikalien die Zellteilung unter Bildung binucleärer Zellen und lösen nach Aufhebung der Teilungsblockade Aneuploidien aus: *π -Alkohole, chlorierte Aliphate, Diethylmaleat, Diamid, Neomycin, Scopolamin, Atropin, α -Bungarotoxin, Mercamylamin, δ -Tubocurarin und Hemicholinium-3.*

Zum Nachweis aneugener Chemikalien haben sich menschliche Lymphozyten, menschliche lymphoblastoide Zellen und Zelllinien verschiedener Mammalier bewährt. Diese Zelllinien stehen als Wildtyp zur Verfügung oder exprimieren gentechnisch veränderte Enzyme wie Cytochrom P-450 Monooxygenasen, Epoxid Hydrolase, UDP-Glucuronosyl Transferasen, Glutathion Transferasen und Acetyl Transferasen; damit lassen sich auch toxische und aneugene

Effekte nach metabolischer Aktivierung von Chemikalien überprüfen. Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber aneugen Chemikalien zeigen Zellkulturen von Patienten mit Xeroderma pigmentosum und Trichothiodystrophie (Parry, J. M. et al., 2000). Die Wirkung aneugener Chemikalien beschränkt sich nicht nur auf Zellen von Säugetieren, sondern ist auch am Schimmelpilz *Aspergillus nidulans* (Crebelli, R. et al., 1992), an Hefen (Sora, S. und Magni, G. E., 1988) und beim Weizen nachweisbar (Redei, G. P. und Sandhu, S. S., 1988). Neben Röntgenstrahlen, Gammastrahlen und mehreren Chemikalien löst auch Benzo-a-pyren (B-a-P) bei Weizenpflanzen Nondisjunction aus. Die aneugene Wirkung dieses Kanzerogens konnte auch in V79 Zellen des chinesischen Hamsters nachgewiesen werden (Jensen, K. G. et al., 1993). In diesem Zusammenhang ist auf eine Studie von Kline, J. et al. (1983) hinzuweisen, die bei älteren Raucherinnen häufiger Trisomien unter Fehlgeburten fanden. Epidemiologische und molekulargenetische Befunde belegen zudem, dass speziell bei Raucherinnen unter 35 Jahren Nondisjunction statistisch häufiger in der Meiose II ausgelöst wird und dass eine weitere Risikoerhöhung besteht, wenn zum Nikotinkonsum auch orale Kontrazeptiva in der Zeit vor der Konzeption genommen wurden (Yang, Q. et al., 1999).

Für nur wenige Aneugene ist eine kanzerogene Wirkung im Tierversuch belegt. So entstehen bei Mäusen nach Einwirkung des aneugen Benzimidazol-Fungizids Benomyl Lebertumoren (Mc Carrol, N.E. et al.) Auch für Diäthylstilboestrol (IARC, 1974), Griseofulvin (De Carli, L. und Larizza, L., 1988) und Michlers Keton (Williams, G. M. et al., 1982) ist eine kanzerogene Wirkung bei Nagern beschrieben. Analysen zur Zelltransformation zeigen, dass viele aneugene Chemikalien Zelltransformationen induzieren und damit ein kanzerogenes Potential anzunehmen ist.

4. 3. Viren

Nach Behandlung von Zellkulturen und nach Infektion von Laborsäugetieren mit unterschiedlichen Viren finden sich gehäuft numerische Chromosomenaberrationen; dabei sollen die Viren durch Störung der Entwicklung oder Inaktivierung des Spindelapparates, ähnlich einer Colchizin-Wirkung mitotisches Nondisjunction auslösen (Weinstein, D. und Moorhead, P.S., 1967; Stich, H.F. et al., 1968). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Virusinfektionen und meiotischem Nondisjunction konnte beim Menschen *in vivo* bisher nicht gefunden werden. Allerdings sollen nach infektiöser Hepatitis Down-Syndrom Fälle häufiger auftreten (Stoller, A. et al., 1965).

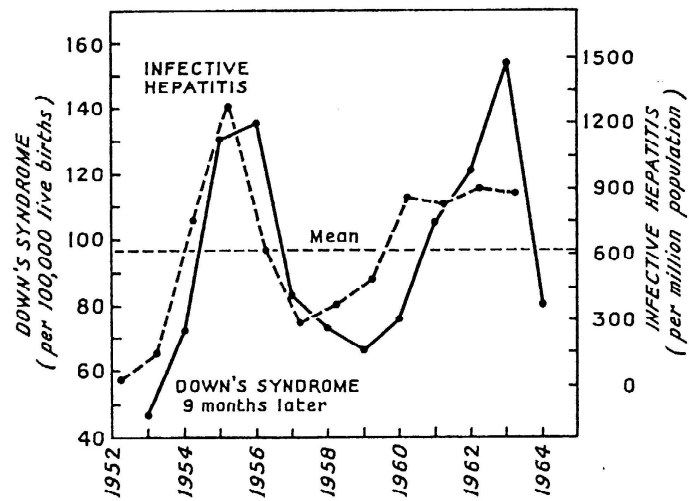


Abb. 15

Down-Syndrom Rate nach infektiöser Hepatitis
 Jährliche Inzidenz (1952-64) von infektiöser Hepatitis und Down-Syndrom Fällen pro
 100,000 Lebendgeborenen, 9 Monate später.
 Modifiziert nach Stoller, A. et al. 1965

Bei Müttern von Down-Syndrom Kindern fanden Anneren, G. et al. (1986) häufiger erhöhte Antikörper-Titer gegenüber Herpes simplex Viren, Typ 2 (HSV-2) als bei Müttern mit normalen Nachkommen. Die Autoren vermuteten nach Genitalinfektion eine direkte Wirkung von HSV-2 auf Eizellen und dadurch eine Auslösung von Nondisjunction-Prozessen.

5. Diskussion

Organismen mit numerischen Chromosomenaberrationen sind meist weniger überlebensfähig als solche mit einem normalen Chromosomensatz. Meiotisches Nondisjunction ist daher bei vielen pflanzlichen und tierischen Spezies vergleichsweise selten (Sears, D.D. et al, 1992; Koehler, K.E. et al., 1996). Bei Säugetieren sind aneuploide Keime etwas häufiger, jedoch sind auch bei Säugern wie z.B. der Maus unter befruchteten Eizellen nur 1-2% Aneuploidien zu finden (Bond, D. und Chandley, A., 1983). Beim Menschen hingegen sind 10-30% der befruchteten Eizellen trisom oder monosom (Hassold, T. und Hunt, P., 2001). Dabei entstehen die meisten Aneuploidien während der Meiose I der Oogenese; Trisomie 18-Keime entstehen hingegen zumeist durch Verteilungsfehler während der mütterlichen Meiose II (Eichenlaub-Ritter, U., 1996). Der Grund für diese meiotische oder mitotische Instabilität ist unbekannt, über mögliche Ursachen für Nondisjunction Ereignisse liegen hingegen zahlreiche Untersuchungen vor. Keine dieser Ursachen ist so zweifelsfrei belegt und anerkannt wie die Assoziation zwischen erhöhtem mütterlichen Alter und der zunehmenden Häufigkeit von Trisomien (Abruzzo, M.A. und Hassold, T.J., 1995). Schon 26 Jahre bevor Lejeune, J. et al. (1959) bei einem Fall von Morbus Down ein zusätzliches Chromosom der G-Gruppe nachweisen konnten, vermutete Penrose, L. (1933) Zusammenhänge zwischen erhöhtem mütterlichen Alter und dem Auftreten des Down-Syndroms. Auch epidemiologische Studien in verschiedenen Ländern sprechen für diesen Alterseffekt (Lamson, S.H., 1980; Little, B.B., 1995); nach diesen Studien soll ab dem 34. Lebensjahr das Risiko für Down-Syndrom Kinder zunehmen. Die Auswirkungen dieses Alterseffektes sind bemerkenswert: So sind bei Frauen unter 25 Jahren nur ca. 2% aller klinisch nachweisbaren Schwangerschaften trisom, bei Frauen über 40 Jahren erreicht dieser Wert jedoch 35% (Hassold, T. und Hunt, P., 2001). Unter Lebendgeburten finden sich vorwiegend nur noch Trisomien der Chromosomen 13, 18, und 21. Diese Chromosomen sind jedoch nicht besonders empfindlich für Nondisjunction-Prozesse, sondern Trisomien dieser Chromosomen haben eine höhere Überlebenschance als andere Trisomien. Dieser Selektionsprozess wird bei der chromosomalen Analyse von Spontanaborten deutlich, unter denen sich Trisomien nahezu aller Chromosomen finden (Hassold, T. et al., 1990).

In der klinischen Praxis ist ein erhöhtes mütterliches Alter daher eine der häufigsten Indikationen zur Pränataldiagnostik; über die biologischen Ursachen dieses mütterlichen Alterseffektes gibt es bisher jedoch wenige sichere Daten (Nicolaidis, P., 1998), sondern nur mehrere Modellvorstellungen, die sich auf prämeiotische und meiotische Phasen der Oocytenentwicklung

beziehen. Hier wäre zunächst die fetale prämeiotische Phase der Oocytenentwicklung zu nennen, die durch eine hohe mitotische Teilungsrate charakterisiert ist. Anschließend ab der 12. Schwangerschaftswoche bis etwa zum 7. Schwangerschaftsmonat treten die Zellen in die Meiose ein. Während dieser Meiose I findet die Paarung der Homologen und die genetische Rekombination statt. Diese Meiose I wird jedoch nicht abgeschlossen, sondern endet in der verlängerten Diktyotän-Phase, in der die Oocyten bis zum Beginn der Pubertät meiotisch arretiert sind (Hawley, R.S. et al., 1994). Im periovulatorischen Stadium wird durch hormonelle Stimulation die Meiose I pro Zyklus wieder in mehreren Oocyten aktiviert und zu Ende geführt (Eichenlaub-Ritter, U. und Boll, I., 1989; Warburton, D., 1989). Mit der zweiten meiotischen Teilung, die ähnlich einer mitotischen Teilung verläuft, endet dann die Meiose und es kommt LH- (luteinisierendes Hormon) induziert wenige Stunden nach der Metaphase II zur Ovulation.

Mitotisches Nondisjunction wird durch Strahlen schon in Dosen von 0,5-1,0 Gray (Kirsch-Volders, M. et al., 1996; Touil, N. et al., 2000) ausgelöst ; diese Wirkung ist auch für Chemikalien beschrieben; polychlorierte Biphenyle (PCB) induzieren schon in Konzentrationen von nur 5×10^{-6} M ein mitotisches Nondisjunction (Dogra, S. et al., 1990). Während der Embryonalentwicklung muss daher in der prämeiotischen, mitoseaktiven Phase nach Strahleneinwirkungen oder Exposition mit bestimmten, plazentagängigen Chemikalien mit mitotischem Nondisjunction schon in utero gerechnet werden. Durch mitotische Verteilungsfehler vor der Meiose während der frühen fetalen Entwicklung ist im Ovar deshalb ein Gemisch euploider und aneuploider Zellen zu erwarten. Den mütterlichen Alterseffekt führen Zheng, C.J. und Byers, B. (1992) nun darauf zurück, dass in der anschließenden Meiose euploide Oocyten einen Selektionsvorteil haben und eher zur Reifung kommen. Mit zunehmendem mütterlichen Alter würde dies zu einer Anreicherung und zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Ovaluation aneuploider Oocyten führen („oocyte selection“-Hypothese).

In der 22. Schwangerschaftswoche finden sich im weiblichen Embryo ca. 7 Millionen Eizellen, während bei der Geburt nur noch ca. 2 Millionen vorhanden sind (Baker, T.G., 1963). Diese auffällige Oocytendegeneration führt Speed, R.M., (1988) auf aberrante Homologenpaarungen in der frühen weiblichen Meiose vor dem Diktyotän-Stadium zurück; elektronenmikroskopische Untersuchungen an Ovarien weiblicher Aborte mit normalem konstitutionellen Karyotyp zeigen bei nur 54% der menschlichen fetalen Oocyten eine normale Chromosomenpaarung. Mehr als 33% zeigen degenerierte Pachytänkonfigurationen oder synaptenomale Fehler. Diese Paarungsanomalien sind nicht nur auf den Menschen beschränkt, sondern lassen

sich auch an Mäusen nachweisen, wobei sie häufiger in Oocyten als in Spermatocyten zu finden sind (Mahadevaiah, S. und Mittwoch, U., 1986). Bei Frauen mit Turner-Syndrom (X-Monosomie) beobachteten Burgoyne, P.S. und Baker, T.G. (1984), dass Eizellen nach Paarungsfehlern des univalenten X-Chromosoms degenerieren. Möglicherweise finden sich unter diesen degenerierten Oocyten vorwiegend solche mit aneuploidem Chromosomensatz, was eine Selektion gegen prämeiotisch entstandene chromosomal aberrante Oocyten wäre. Sofern nach aberranten Homologenpaarungen die betreffenden Oocyten jedoch nicht absterben, könnten als Folge dieser Paarungsfehler chromosomale Fehlverteilungen bei der weiteren Oocytenentwicklung entstehen (Eichenlaub-Ritter, U., 1994), wodurch der Pool aneuploider Oocyten zusätzlich vergrößert würde.

Anders als die mitoseähnlichen Phasen der Meiose (Prämeiose und MII) ist die MI-Phase durch die Paarung der homologen Chromosomen (Bivalente), die genetische Rekombination und die Segregation der Homologen charakterisiert. Zahlreiche Studien belegen, dass beim Menschen die meisten, wenn auch nicht alle Nondisjunction Ereignisse in der ersten Teilung der weiblichen Meiose entstehen. Der Zusammenhalt der Bivalente, als Voraussetzung für eine regelrechte Segregation wird in der MI-Phase wesentlich durch die Chiasmata, die strukturellen Manifestationen der Rekombination bestimmt (Smith, K.N. und Nicolas, A., 1998). Für die regelrechte Verteilung der Homologen in der MI ist zudem ein intakter Spindelapparat notwendig (Shann, M.A. et al., 2000). Bei allen bisher untersuchten Modellorganismen wie z.B. Hefen und *Drosophila* ist eine gestörte oder reduzierte Rekombination mit meiotischen Störungen bis zu erhöhter Nondisjunction-Häufigkeit verbunden (Roeder, G.S., 1997); aber auch für einen Zusammenhang zwischen der Lage der Chiasmata auf den Chromosomen und der Tendenz zur Chromosomenfehlverteilung sprechen mehrere Befunde. So erhöhen Chiasmata zu nahe oder zu distal vom Zentromer das Risiko für ein Nondisjunction bei diesen Modellorganismen (Ross, L.O. et al., 1996; Sears, D.D. et al., 1995; Koehler, K.E. et al., 1996). Beim Menschen ist ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einer verringerten Rekombinationshäufigkeit und der Entstehung von Trisomien in der MI-Meiose wahrscheinlich (Bugge, M. et al., 1998; Hassold, T. et al., 1995; Lamb, N.E. et al., 1996). Auch die Lage der Chiasmata beim Menschen ist offensichtlich von Bedeutung; so fanden Lamb, N.E. et al. (1997), dass verringerte Chiasmatazahlen distal am Chromosom 21, speziell nur ein distal liegendes Chiasma das Risiko für ein Down-Syndrom erhöhen. Bei Fällen von Trisomie 16 hingegen wurden in den distalen Bereichen von 16p und q normale Chiasmatahäufigkeiten, verringerte Rekombination aber in den proximalen Teilen des Chromosoms gefunden. (Hassold, T. et al.,

1995). Fehlende oder verringerte Rekombination und/oder eine suboptimale Position der Chiasmata am MI-Bivalent erhöhen demnach nicht nur beim Menschen das Risiko für eine Chromosomenfehlverteilung. Solche „auffälligen“ Bivalente sind Grundlage des „two hits“-Modells von Lamb, N.E. et al. (1996) zur Entstehung von altersabhängigem Nondisjunction in der weiblichen Meiose. Im ersten Schritt sollen schon im fetalen Ovar „auffällige“ Bivalente entstehen, wie z.B. ein Bivalent mit einem einzigen sehr distal oder proximal positionierten Chiasma. Dieser Vorgang wäre altersunabhängig. Nach Reaktivierung der Meiose in der Pubertät würde in einem zweiten Schritt je Zyklus die Segregation normaler oder „auffälliger“ Bivalente erfolgen. Mit zunehmendem Alter sollen die Verteilungsmechanismen nun so degenerieren, dass Bivalente mit normaler Chiasmataverteilung noch regelrecht segregieren, „auffällige“ Bivalente jedoch fehlverteilt werden. Auffällige Rekombinationskonfigurationen als Voraussetzung dieses „two hits“-Modells sind z.B. für die Trisomie 16 und 21 belegt; bei Trisomie 15 und einigen gonosomalen Trisomien konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Hassold, T. et al., 2000). Sollten diese Modellvorstellungen richtig sein, gelten sie möglicherweise nicht für die Entstehung aller Trisomien beim Menschen. Fehler bei der Segregation „auffälliger“ Bivalente könnten z.B. durch eine altersabhängige Degeneration des Follikelwachstums, der Meiosereinitiation nach dem Diktyotän, aber auch durch den Funktionsverlust des meiotischen Spindelapparates bedingt sein. Zusammenhänge zwischen der physiologischen Alterung des Reproduktionssystems und der Degeneration des meiotischen Spindelapparates wurden schon von E. Albermann et al. (1972) vermutet. Bei Mäusen in vivo und in vitro (Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1986; Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1986 b; Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1988 a; Eichenlaub-Ritter, U. 1996) und auch beim Menschen (Volarcik, K. et al., 1998; Battaglia, D. et al., 1996) konnten altersabhängige Degenerationen des meiotischen Spindelapparates und Anomalien bei der Einordnung der Bivalente in die MI-Metaphasenplatte nachgewiesen werden. Diese Veränderungen im Reproduktionssystem werden dabei wahrscheinlich nicht chronologisch mit zunehmendem Alter häufiger, sondern von physiologischen Faktoren abhängig. So finden sich bei unilateral ovarrektomierten (ULO) Mäusen im Vergleich zu scheinoperierten Kontrollmäusen häufiger chromosomale Aberrationen und verfrühte asynchrone menstruelle Zyklen, was für einen Zusammenhang zwischen dem Entleerungsgrad des Ovars und der meiotischen Chromosomenverteilung im weiblichen Geschlecht spricht (Brook, J.D. et al., 1984). Auch beim Menschen gibt es dafür Hinweise. Bei Frauen mit einer nachgewiesenen trisomen Schwangerschaft tritt das Klimakterium etwa ein Jahr früher ein als bei Kontrollen (Kline, J. et al., 2000) und Down-Syndrom Kinder wurden signifikant häufiger von Frauen mit ganz oder teilweiser Entfernung des Ovars (ULO)

geboren (Freeman, S.B. et al., 2000). Diese Befunde sind mit der „limited oocyte pool“-Hypothese von Warburton, D. (1989) vereinbar, die den Alterseffekt auf die geringere Häufigkeit optimal gereifter Oocyten in einem frühzeitig gealterten Ovar zurückführt. Bei Frauen mit ULO wurden zudem erhöhte FSH-Serum-Spiegel, (Khalifa, E. et al., 1992; Backer, L.C. et al., 1999) niedrige Östrogenspiegel (Lass, A. et al., 1997) und kürzere menstruelle Zyklen gefunden (Hardy, R. und Kuh, D. 1999). Aber auch bei Frauen mit aneuploiden Kindern konnten erhöhte Serum-FSH-Konzentrationen nachgewiesen werden (van Montfrans, J.M. et al., 1999; Nasser, A. et al., 1999). Für Gonadotropine (Hansmann, I. und Jenderny, J., 1983) und für Proteine wie Inhibin B (Klein, N.A. et al., 1996), das wahrscheinlich die regelrechte Chromosomensegregation unterstützt, wird ein Einfluss auf Nondisjunction-Prozesse angenommen; bemerkenswert ist, dass sich die periphere Konzentration des Gonadotropins FSH und von Inhibin B mit zunehmendem reproduktiven Alter verändert (Klein, N.A. et al., 1996; Mac Naughton, J. et al., 1992). Es ist allerdings nicht bekannt, ob Veränderungen des peripheren Hormonlevels mit der intraovariellen Hormonkonzentration korrelieren. Möglicherweise ist das mehrfach beschriebene erhöhte Down-Syndrom-Risiko bei sehr jungen Müttern durch hormonelle Ungleichgewichte zwischen den Zyklen bedingt, da sich der neuroendokrine Feedback in dieser Altersgruppe erst etabliert (Crowley, P.H. et al., 1979).

Eine weitere Theorie zur Altersabhängigkeit der Chromosomenverteilung im weiblichen Geschlecht ist die „Chiasma-Hormonal-Hypothese“ (Crowley, P.H. et al., 1979). Durch die verringerte Konzentration des Östradiols und die dadurch abnehmende biologische Wirkung des Progesterons bei älteren Frauen soll die Zeit bis zur Einordnung der Bivalente in die MI-Metaphasenplatte verlängert sein; dadurch bedingt wäre eine höhere Wahrscheinlichkeit für Chiasmataverluste, besonders bei kleinen Chromosomen wie dem Chromosom 21, und damit eine erhöhte Nondisjunction-Rate. Auch die „Hypothese der verminderten Mikrozirkulation“ (Gaulden, M.E., 1992) erklärt den Alterseffekt durch hormonelle Ungleichgewichte, die die Mikrovaskularisierung und damit die Blutversorgung im Ovar behindern. Die dann verminderte Oxygenisierung soll durch anaerobe Prozesse zu einer Übersäuerung der Oocyten und dadurch zu einer geringeren MI-Spindelgröße mit Funktionseinschränkungen führen, die chromosomale Fehlverteilungen begünstigen.

Eine weitere Vorstellung geht von einer altersabhängigen Anreicherung spontan deletierter mitochondrialer DNA (delta-mtDNAs) in Oocyten und umgebenden Follikelzellen aus, wie sie ab dem 30. - 40. Lebensjahr z.B. gehäuft in Muskel- und Hirngewebe auftritt (Schon, F.A. et

al., 2000). Da deltamDNAs funktionell inaktiv sind, wird in älteren Oocyten ein mitochondrialer Funktionsverlust zu erwarten sein, was die stark Energie- bzw. ATP-abhängige Meiose behindert und Chromosomenfehlverteilungen begünstigt.

Bei Fällen von Trisomie 21, die in der MII-Phase der Meiose entstanden waren, fanden Lamb, N.E. et al., (1996) in der MI-Phase eine Zunahme von Chiasmata im perizentrischen Bereich des Chromosoms. Durch diese zu nah am Zentromer verlaufenden Rekombinationen soll nach Ansicht der Autoren jedoch schon in der MI-Phase durch eine vorzeitige Lockerung der Schwesterchromatiden die Fehlverteilung in der MII-Phase einleiten. Für MII entstandene Fälle von Trisomie 18 und gonosomale Trisomien wurden keine Rekombinationsveränderungen gefunden (Bugge, M. et al., 1998; Thomas, N. et al., 2001). Da die zweite meiotische Teilung ähnlich einer mitotischen Teilung verläuft, müsste bei Einwirkung von Strahlen oder aneugen, plazentagängigen Chemikalien mit einem mitotischen Nondisjunction gerechnet werden. Allerdings ist es bei der großen Zahl aneugener Chemikalien erstaunlich, dass nur vergleichsweise wenige Trisomien in der MII-Phase der weiblichen Meiose entstehen (Hassold, T. und Hunt, P., 2001).

Verglichen mit Trisomien, die sich auf die weibliche Meiose zurückführen lassen, sind paternal entstandene Trisomien selten. Down-Syndrom Fälle beruhen nach molekulargenetischen Analysen nur in 6% auf väterlichem Nondisjunction (Antonarakis, S.E., 1991). Nur XXY-Fälle und Trisomien 2 (Tab. 4) sind häufiger auf Verteilungsfehler in der männlichen Meiose zurückzuführen (Eichenlaub-Ritter, U., 1996).

The origin of human trisomy						
Trisomy	No. of cases	Origin (%)				Post-zygotic mitosis
		Paternal MI	MII	Maternal MI	MII	
2	18	28	–	54	13	6
7	14	–	–	17	26	57
15	34	–	15	76	9	–
16	104	–	–	100	–	–
18	143	–	–	33	56	11
21	642	3	5	65	23	3
22	38	3	–	94	3	–
XXY	142	46	–	38	14	3
XXX	50	–	6	60	16	18

(MI, meiosis I; MII, meiosis II.)

Tabelle 4

Trisomien – maternale bzw. paternale Herkunft
Modifiziert nach Hassold, T. et al. 1996

Ob die Entstehung von Trisomien auch vom väterlichen Alter abhängig ist, bleibt kontrovers (Bricarelli, F.D. et al., 1989; De Mickelena, M.J. et al., 1993). Sollte es einen solchen väterlichen Alterseffekt geben, ist er als sehr gering einzuschätzen, besonders verglichen mit dem Einfluss des erhöhten mütterlichen Alters.

Neben dem erhöhten mütterlichen Alter stehen zahlreiche weitere exogene und endogene Risikofaktoren im Verdacht, Nondisjunction-Ereignisse auszulösen. Tierexperimente, sowie experimentelle und epidemiologische Untersuchungen beim Menschen lassen keine eindeutigen Aussagen über einen Zusammenhang zwischen Strahlenbelastung und induzierter Chromosomenfehlverteilung zu. Uchida, I. und Curtis, E. (1961) diskutierten nach der Bestrahlung von Frauen ein vermehrtes Auftreten von Down-Syndrom Fällen. Auch im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass ionisierende Strahlen Chromosomenfehlverteilungen in der weiblichen und männlichen Keimzellenentwicklung auslösen (de Boer, P. und van der Hoeven, F.A., 1991). Beim Menschen hingegen wird die Zunahme von numerischen Chromosomenaberrationen bei steigender Strahlenbelastung als gering eingeschätzt, während strukturelle Chromosomenaberrationen nach Strahlenexposition vermehrt auftreten (UNSCEAR, 1988; BEIR, 1990). Eine aneugene Wirkung von Strahlen auf die mitotische Teilung ist beim Menschen jedoch experimentell nachgewiesen (Kirsch-Volders, M. et al., 1996; Touil, N. et al., 2000). Ein weiterer gut untersuchter exogener Risikofaktor sind Chemikalien, die nach ihrem chemischen Aufbau Reaktionen mit Zellbestandteilen eingehen oder über die Blockierung enzymatischer Abläufe die Chromosomen- oder Chromatid-Segregation beeinflussen. So soll z. B. Alkoholkonsum das Risiko für Nondisjunction-Ereignisse erhöhen (Kaufmann, M.H., 1997). Grundsätzlich ist die aneugene Wirkung von Chemikalien in der Mitose gut belegt, der Einfluss potentiell aneugener Chemikalien auf die Spermatogenese und besonders auf die Oogenese aber weniger umfangreich untersucht (Parry, J.M. et al., 1996). Die Auslösung von Nondisjunction-Ereignissen durch Chemikalien kann jedoch als gesichert gelten. Chemische Aneugene, die durch neuentwickelte Screening Tests an Tieren und Pflanzen *in vivo* und *in vitro* an menschlichen Zellen gefunden wurden, sind als potentiell gefährlich für den Menschen einzustufen. Dies gilt besonders für Chemikalien, die Aneuploidien und Zelltransformationen induzieren; bei diesen Chemikalien handelt es sich zumeist um Kanzerogene und es besteht dann die Notwendigkeit die kanzerogene Aktivität in einem Ganzkörper-Tierversuch nachzuweisen.

Chromosomale Polymorphismen werden als endogener Risikofaktor für Chromosomenfehlverteilungen unterschiedlich bewertet (Jackson-Cook, C.K. et al., 1985; Murthy, D.S. et al., 1989; Hassold, T. et al., 1987). Bei Robertsonschen- und reziproken Translokationen hingegen ist das Risiko für Chromosomenfehlverteilungen zweifelsfrei erhöht. Als zytologische Ursachen für Nondisjunction-Ereignisse sind besonders altersabhängige Degenerationen des Spindelapparates, aber auch ein möglicher Einfluss von NuMA Proteinen auf die Spindelbildung und die meiotische Chromosomenverteilung (Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1994; Eichenlaub-Ritter, U. et al., 1996) zu nennen. Tierexperimentelle Befunde und Hinweise beim Menschen sprechen für eine endokrine Kontrolle der Meiose, was z.B. bei Fehlern in der Gonadotropinausschüttung auch fehlerhafte Nondisjunction Prozesse erwarten lässt (Theuring, G. 1982; Freeman, S.B. et al., 2000). Die von Harlap, S. et al. (1979) postulierte direkte Wirkung von oralen Kontrazeptiva auf die meiotische Chromosomenverteilung ist jedoch weniger wahrscheinlich; trotz weltweiter hormoneller Kontrazeption wurden keine Beobachtungen publiziert, dass seither chromosomale Trisomien häufiger auftraten. Read S.G. (1982) vermutet, dass nach Absetzen von Verhütungsmitteln ein hormonelles Ungleichgewicht vor dem nächsten Zyklus die meiotische Chromosomenverteilung beeinflussen könnte. Bei Raucherinnen, die in der Zeit vor der Konzeption orale Kontrazeptiva benutzten, besteht zudem der Verdacht auf eine Risikoerhöhung für Nondisjunction-Prozesse (Yang, Q. et al., 1999). Als weitere endogene Risikofaktoren werden Schilddrüsenantikörper (Torfs, C.P. et al., 1990) und maternaler Diabetes (Narchi, H. und Kulaylat, N., 1997) diskutiert. Aus der Beobachtung, dass Blutsverwandtschaft ein Risikofaktor für das Down-Syndrom sein könnte, folgerte Alfi, O.S. et al. (1980), dass es eine genetische Prädisposition für Nondisjunction-Ereignisse geben müsse. Die Untersuchungen von James, S.J. et al. (1999), Hobbs, C.A. et al. (2000) und Hassold, T. et al. (2001) zeigten, dass Punktmutationen im Methylentetrahydrofolatreduktase-Gen (MTHFR) und/oder im Methionin Synthase Reduktase-Gen (MTRR) eine Risikoerhöhung für Down-Syndrom-Nachkommen sein könnte. Punktmutationen an beiden Genorten sollen das Down-Syndrom-Risiko noch weiter erhöhen. Diese Mutationen haben eine funktionelle Folsäure-Defizienz wie auch eine DNA-Hypomethylierung zur Folge und waren bisher nur als Risikofaktor für Neuralrohrdefekte bekannt (van der Put, N.M. et al., 1998). Als Konsequenz sollte bei Frauen mit diesen Genmutationen bzw. einem zu niedrigen Folsäuretiters Folsäure und Vitamin B12 substituiert werden (Rubin, R., 1999; Hassold, T. et al., 2001). MTHFR-Polymorphismen konnten jedoch nur bei Müttern von Down-Syndrom Kindern und Fällen von Trisomie 18 gefunden werden; bei gonosomalen Trisomien und Trisomien der Chromo-

somen 2, 7, 10, 13, 14, 15, 16, 18 und 22 war keine solche Assoziation nachweisbar (Hassold, T. et al., 2001).

Bei Wertung aller Daten über die Entstehung von Trisomien beim Menschen, lässt sich ein individuelles Nondisjunction-Risiko wahrscheinlich nicht hinreichend genau bestimmen. Allerdings ist es sicher vertretbar, neben dem mütterlichen Alter weitere anamnestiche Fakten zur Risikoabschätzung heranzuziehen. Dabei wäre an Daten zu denken, wie auffällige Häufungen von Trisomien oder Spontanaborten und allgemein früher Beginn des Klimakteriums bei anderen Familienangehörigen. Bei der Schwangeren selber könnte eine sehr frühe Menarche, unilaterale Ovariectomie oder Fehlen eines Ovars von Geburt an, hormonelle Auffälligkeiten oder Hormonsubstitution, sowie Einnahme und Absetzen oraler Kontrazeptiva, sowie Rauchgewohnheiten erfragt werden. Auch wäre es sinnvoll, Strahlen- und/oder Chemikalienbelastungen auch in den Jahren vor der Schwangerschaft zu ermitteln. Eine ausreichende Versorgung der Schwangeren mit Folsäure und Vitamin B Komplexen sowie ggf. eine Homozysteinbestimmung ist zudem zur Risikominderung bzw. Risikoabschätzung empfehlenswert. Bei sehr jungen Müttern (15 Jahre und jünger) soll ein erhöhtes Risiko für Down-Syndrom Kinder bestehen. Als Ursache werden unter anderem neben Hormonschwankungen zwischen den Zyklen auch geringfügige Trisomie 21-Mosaik bei diesen jungen Frauen diskutiert. Durch eine molekularzytogenetische Analyse mittels FISH-Technik (Abb. 9) wäre ein Trisomie 21-Mosaikschluss bei Müttern von Down-Syndrom Kindern in kürzester Zeit möglich. Sicher weniger relevant, aber dennoch zu überlegen ist es, auffällige chromosomale Polymorphismen -sofern bekannt- bei den Eltern, Schilddrüsenantikörper oder maternalen Diabetes in die Überlegungen einzubeziehen.

6. Glossar

Abort

Fehlgeburt

akrozentrisch

Lage des Centromers in der Nähe eines Chromosomenendes

Allel

Eine oder mehrere unterschiedliche Formen eines Gens oder einer DNA-Sequenz an einer bestimmten Position im Genom (Locus)

Aneuploidie / aneuploid

Abweichung von der normalen Anzahl der Chromosomen.

Amniozentese

Punktion der Amnionhöhle (Fruchtwasserentnahme)

Autosom / autosomal

Alle Chromosomen mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen X und Y. Autosomal bezieht sich auf Gene und Chromosomenteile, die auf den Autosomen liegen.

Bivalent

(Haecker, 1892) Paarungskonfiguration von zwei homologen Chromosomen während der ersten meiotischen Teilung. Die Zahl der Bivalente entspricht in der Regel der Hälfte der normalen Chromosomenzahl in diploiden somatischen Zellen. Bivalente sind die zytogenetische Voraussetzung für Crossing over-Ereignisse.

Blastozyste

Keimbläschen, das sich etwa am 4. Tag nach Befruchtung aus der Morula bildet.

Chiasma

Bei der Meiose zu beobachtende Überkreuzung zweier Schwester-Chromatiden als mikroskopisch sichtbares Ergebnis von Crossover-Ereignissen.

Chromatid/Chromosom

Chromosomen bestehen von der Anaphase der Mitose bis zum ersten Teil der S-Phase des Zellzyklus aus einem einzelnen linearen, doppelsträngigen DNA-Molekül, das mit chromosomalen Proteinen assoziiert ist: **Chromatid**. Nach der Verdopplung der DNA in der S-Phase enthält ein Chromosom zwei identische Schwesterchromatiden, die durch ein Centromer zusammengehalten werden.

crossing over

Der Austausch genetischer Information zwischen zwei homologen Chromosomen durch Chiasmabildung im Diplotän-Stadium der Meiose I, der zu genetischer Rekombination zwischen benachbarten (gekoppelten) Genloci führt.

Deletion

Verlust eines Chromosoms- oder DNA-Abschnitts

Dermatoglyphen

Hautleisten

Diakinese

Stadium in der späten Prophase I der Meiose, in dem die homologen Chromosomen voneinander getrennt werden.

Diktyotän

Ein „Wartestadium“, das die meiotische Prophase in Säugetieroozyten unterbricht. Beim Menschen erreichen Oozyten das Diktyotän etwa 4 Wochen vor der Geburt und verbleiben darin bis zur Fortsetzung der Meiose vor der Ovulation.

DNA

Desoxyribonukleinsäure; bildet bei den meisten Lebewesen (außer bei den RNA-Viren) das genetische Material. Sie liegt meist als Doppelstrang, bestehend aus zwei Polynukleotidketten vor.

Drosophila melanogaster

Fruchtfliege

Embryoblast

Innere Zellmasse der Blastozyste, aus dem sich der Embryo entwickelt.

F1-Hybride

1. Tochtergeneration nach Kreuzung zwischen genotypisch verschiedenen Tieren, die u.a. einer Spezies angehören.

Fibroblasten

Vorstufe der Fibrozyten, der spindelförmigen Zellen des Bindegewebes.

Gen

Ein Erbfaktor, der eine einzelne Einheit hereditären Materials bildet. Es entspricht einem Abschnitt DNA, der für die Synthese einer einzelnen Polypeptidkette codiert.

Gestagene

Synthetische Steroide mit ähnlicher Wirkung wie Progesteron.

Gonadotropine

LH (Lutenisierungshormon) und FSH (Follikelstimulierungshormon), in der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) gebildet.

heterozygot

Anwesenheit zweier unterschiedlicher Allele am gleichen Genlocus homologer Chromosomen

homolog

Im genetischen Sinne verwendet zur Bezeichnung gleicher (homologer) Chromosomen und Genloci mütterlicher und väterlicher Herkunft.

homozygot

(Bateson & Saunders, 1902) Anwesenheit gleicher Allele an einem Genlocus auf homologen Chromosomen.

Karyotyp

Der Chromosomensatz einer Zelle, eines Individuums oder einer Spezies.

Kinetochor

Am Zentromer (primäre Einschnürung der Chromosomen) binden Proteine, welche das sogenannte Kinetochor bilden, Ansatzstelle der Spindelfasern. Zentromer und Kinetochor wurden früher als Synonyme gehandelt.

Klimakterium

Wechseljahre der Frau. Diese Lebensphase ist durch eine Vielzahl von endokrin und vegetativ bedingten Beschwerden charakterisiert.

Konzeption

Syn. Empfängnis

Kontrazeptiva, orale

Medikamentöse Empfängnisverhütung (Pille)

LH

Luteinisierungshormon; in der Adenohypophyse gebildetes Gonadotropin.

Meiose

Reduktionsteilung, die ausschließlich in Eierstöcken und Hoden vorkommt und zu haploiden Zellen wie Eizellen und Spermien führt. Besonders wichtig ist die Prophase der 1. Meiotischen Teilung, die aus folgenden Stadien besteht: Leptotän, Zygotän, Pachytän, Diplotän, Diakinese.

Menarche

Zeitpunkt der ersten Menstruation.

Menopause

Letzte reguläre Menstruation.

Metaphase

Stadium der Mitose, in dem die Chromosomen maximal verkürzt in der Teilungsebene der Zelle vorliegen (Äquatorialplatte).

Mikronukleustest

Test zur Erfassung chromosomaler Fragmente oder Aneuploidien nach Blockierung der Cyto-kinase mit Cytochalasin B.

Mikrotubuli

Röhrenförmige intrazelluläre Proteinstrukturen; Zellstabilisierung (Zytoskelett), intrazellulärer Transport, Bauelemente von Spindelfasern und Zentriolen.

Mikrozephalie

Pathologische Verkleinerung von Umfang und Inhalt des Schädels im Vergleich zu den altersentsprechenden Größenverhältnissen der übrigen Körperteile; häufig in Kombination mit verschiedenen Deformierungen des Schädels.

Mitose

Kernteilung bei der Teilung somatischer Zellen, bestehend aus Prophase, Metaphase, Anaphase, Telophase.

Monosomie

Fehlen von einem oder mehreren einzelnen Chromosomen in einem ansonsten diploiden Chromosomensatz.

Morula

Ergebnis der Furchung am 3.-4. Tag nach der Befruchtung.

Mosaik

Gewebe oder Individuen, bestehend aus genetisch verschiedenen Zellen, in der Regel gleichen zygotischen Ursprungs.

Mutation

Vererbare Veränderung der DNA-Sequenz

Nocodazol

Benzimidazolderivat

Ovarektomie

Operative Entfernung eines (unilateral) oder beider (bilateral) Eierstöcke.

Pachytän

Stadium der Meiose.

Phänotyp

Erscheinungsbild eines Organismus, die von der genetischen Konstitution bestimmt werden.

Progesteron

Wichtigstes der natürlichen Gestagene, das im Corpus luteum (Gelbkörper), in der Plazenta und in der Nebennierenrinde gebildet wird. Es bestimmt u.a. die Besonderheiten der zweiten Zykklusphase (Lutealphase).

Rekombination

Eine durch Crossing over während der Meiose neu entstehende Kombination von Genen.

rezessiv

Genwirkung von Allelen an einem Genlocus die sich in der Regel nur im homozygoten Zustand phänotypisch auswirken.

Reziproke Translokation

Austausch nicht-homologer Chromosomenabschnitte.

Ribosom

Komplexe Zellorganellen in Pro- und Eukaryonten, bestehend aus spezifischen Proteinen und ribosomaler „RNA“ in verschiedenen Untereinheiten. Die Translation genetischer Information findet in Ribosomen statt.

RNA

Ribonukleinsäure; dient der Übertragung genetischer Informationen in der Zelle, liegt meist als Einzelstrang vor.

Robertsonsche Translokation

Translokation zweier akrozentrischer Chromosomen unter Bildung eines metazentrischen Fusionsproduktes (Zentrische Fusion). Zwei akrozentrische Chromosomen brechen am oder in der Nähe des Centromers und die großen Fragmente der beiden Chromosomen fusionieren unter Verlust der azentrischen Fragmente.

Robertsonsche Translokationen führen zu Materialverlust, dennoch betrachtet man sie normalerweise als balanciert, da Personen mit diesen Translokationen phänotypisch unauffällig bleiben.

Segregation

Trennung von homologen Chromosomen bzw. von allelen Paaren eines Genlocus bei der Reduktionsteilung und Verteilung auf Gameten.

somatisch

Bezogen auf Zellen und Gewebe des Körpers, im Gegensatz zu germinal (auf Keimzellen bezogen).

Telomere

An beiden Enden eines eukaryoten Chromosoms befindet sich ein Telomer. Chromosomen sind ohne Telomere instabil und können sich mit anderen Chromosomen verbinden. Die Folge sind dizentrische Chromosomen oder Ringchromosomen.

Terminalisation

In der Diakinese weichen die Chromosomen auseinander und hängen schließlich nur noch durch die nach distal gewanderten Chiasmata zusammen.

Translokation

Chromosomale Strukturveränderung mit geänderter Position von chromosomalen Segmenten entweder innerhalb desselben Chromosoms (als Insertion), des homologen Chromosoms oder eines nicht homologen Chromosoms.

Translokation, reziproke

Austausch nicht-homologer Chromosomenabschnitte.

Trisomie

(Blakeslee, 1921) Eines oder mehrere zusätzliche Chromosomen neben einem normalen Homologenpaar. Das Extra-Chromosom ist immer homolog zu einem der beiden normalen vorhandenen homologen Chromosomen.

Zentrische Fusion

Siehe Robertsonsche Translokation.

Zentrosom

Syn. Zentriol; in Zellen meist doppelt vorhandenes Zellorganell mit steuernder Funktion für die Zellteilung.

Zygote

(Bateson, 1902) Die durch Fusion der beiden haploiden Gameten zustandegekommene, fertilierte, diploide Eizelle, die Ausgangszelle der gesamten Embryonalentwicklung.

7. Literaturverzeichnis

Abruzzo, M.A.; Hassold, T.J.:

Etiology of nondisjunction in humans.
Environ. Mol. Mutagen 25: 38-47 (1995)

Albermann, E.; Polani, P.E.; Fraser Roberts, J.A.; Spicer, C.C.; Elliott, M.; Armstrong, E.:

Parental exposure to X-irradiation and Down's syndrome.
Awn. Hum. Genet. 36: 195-208 (1972)

Alfi, O.S.; Chang, R.; Azen, S.P.:

Evidence for genetic control of nondisjunction in man.
Am. J. Hum. Genet. 32: 477-483 (1980)

Alov, I.A.; Lynbskii, S.L.:

Functional morphology of the kinetochore.
Int. Rev. Cytol. 6: 59-74 (1977)

Anneren, G.; Gronowitz, J.S.; Kallander, C.F.; Sundqvist, V.A.:

Mothers of children with Down syndrome have higher herpes simplex virus type 2 (HSV-2) antibody levels.
Hum. Genet. 72: 9-14 (1986)

Antonarakis, S.E., Lewis, J.G.; Adelsberger, P.A.:

Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA-polymorphisms.
N. Engl. J. Med. 324: 872-876 (1991)

Antonarakis, S.E., Avramopoulos, D.; Blouin, J.-L. et al.:

Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4,5 % of cases and are not associated with advanced maternal age.
Nat. Genet. 3: 146-150 (1993)

Arnold, J.:

Beobachtungen über Kernteilungen in den Zellen der Geschwülste.

Virchovs Arch: (Pathol. Anat.) 78: 279 (1879)

Aymes, S. ; Lippman-Hand, A.:

Maternal-age effect in aneuploidy: does altered embryonic selection play a role?

Am. J. Hum. Genet. 50: 544-550 (1982)

Backer, L.C.; Rubin, C.S.; Marcus, M. Kiezak, S.M.; Schober, S.E.:

Serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels in women aged 35-60 in the U.S. population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994).

Menopause 6: 29-35 (1999)

Baker, T.G.:

A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries.

Proc. R. Soc. Lond.[Biol.] 158: 417-433 (1963)

Barcinski, M.A.; Do Céu A.Abreu, M.; De Almeida, J.C.C.; Naya, J.M.;Fonseca, L.G.;
Castro, L.E.:

Cytogenetic Investigation in a Brazilian Population Living in an Area of High Natural Radioactivity.

Am. J. Hum. Genet. 27: 802-806 (1975)

Battaglia, D.; Goodwin, P.; Klein, N.:

Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women.

Hum. Reprod. 11: 2217-2222 (1996)

Beadle, G.W.:

A gene for sticky chromosomes in *Zea mays*.

Z. Ind. Abstam.Vererbungsl. 63:195-217 (1932)

Becker, K.; Schöneich, J.:

Expression of genetic damage induced by alkylating agents in germ cells of female mice.

Mutat. Res. 92: 447-464 (1982)

BEIR (Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations)

Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation.

National Academy, Washington DC; BEIR V (1990)

Bentley, K.S.; Kirkland, D.; Murphy, M.; Marshall, R.:

Evaluation of Thresholds for benomyl- and carbedazim- induced aneuploidy in cultured human lymphocytes using fluorescence in situ hybridization.

Mutat. Res. 464 (1): 41-51 (2000)

Berg, J.M.; Bavin, J.T.:

Mongolism and maternal menarche.

J. Med. Genet. 6: 135-136 (1969)

Beust, v. G.; Bartels, I.:

A cytogenetic study of 1516 spontaneous abortions - Clinical relevance of abortus diagnosis

Med. Genetik 1: 71 (1997)

Bishun, N.; Mills, J.; Parke, D.V.; Williams, D.C.:

A cytogenetic study in women who had used oral contraceptives and in their progeny.

Mutat. Res. 33: 299-310 (1975)

Boczkowski, K.; Herman, E.; Jedrzejewski, M.:

The presence of Turner`s syndrome with 45, X karyotype in two generations.

Am. J. Obstet. Gynec. 103: 597-599 (1969)

Boll, I.; Eichenlaub-Ritter, U.:

Mechanism of induction of aneuploidy with regard to aging: sensitized mammalian oocytes towards nocodazole.

Eur. J.Cell. Biol. 46: 10 (1988)

Bond, D.; Chandley, A.:

Aneuploidy.

Oxford Univ. Press, Oxford: 86-91 (1983)

Bone, A.; Gallano, P.:

Collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses.

Prenat. Diag. 4: 45-67 (1984)

Bricarelli, F.D.; Pierluigi, M.; Landucci, M.; Arslanian, A.; Coviello, D.A.; Ferro, M.A.; Strigini, P.:

Parental age and the origin of trisomie 21. A study of 302 families.

Hum. Genet. 82: 20-26 (1989)

Brook, J.D.; Gosden, R.G.; Chandley, A.C.:

Maternal aging and aneuploid embryos-Evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence.

Hum. Gen. 66: 41-45 (1984)

Bruyere, H.; Rupps, R.; Kuchinka, B.D.; Friedman, J.M.; Robinson, W.P.:

Recurrent trisomy 21 in a couple with a child presenting trisomy 21 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 21 in the euploid cell line.

Am. J. Med. Genet. 94: 35-41 (2000)

Bugge, M.; Collins, A.; Petersen, M.B.; Fisher, J.; Brandt, C.; Hertz, J.M. et al.

Non-disjunction of chromosome 18.

Hum. Mol. Genet. 7: 661-669 (1998)

Burgoyne, P.S.; Baker, T.G.:

Meiotic pairing and gametogenic failure.

Symp. Soc. Exp. Biol. 38: 349-62 (1984)

Carr, D.H.:

Chromosome studies in selected spontaneous abortions: I) Conception after oral contraceptives.

Canad. Med. Ass. J. 103: 343-348 (1970)

Carr, D.H.:

Chromosomes and abortion.

In: Harris, H.; Hirschhorn; K.(eds). Advances in human genetics. Plenum, New York (1971)

Cherry, L.M.; Johnston, D.A.:

Size variation in kinetochores of human chromosomes

Hum. Genet. 75: 155-158 (1987)

Chung, H.W.; Kang, S.J.; Kim, S.Y.:

A combination of micronucleus assay and a FISH technique for evaluation of the genotoxicity of 1,2,4-benzenitrol.

Mutat. Res. 516: 49-56 (2002)

Couzin, D.A.; Watt, J.L.; Stephen, G.S.:

Structural rearrangements in the parents of children with primary trisomy 21.

J. Med. Gente. 24: 280-282 (1987)

Crebelli, R.; Andreoli, C.; Carere, A.; Conti, G.; Conti, L.; Cotta Ramusin, M.; Benigni, R.:

The induction of mitotic chromosome malsegregation in *Aspergillus nidulans*. Quantitative structure activity relationship (QSAR) analysis with chlorinated aliphatic hydrocarbons.

Mutat. Res. 266 (2): 117-34 (1992)

Crowley, P.H.; Gulati, D.K.; Hayden, T.L.; Lopez, P.; Dyer, R.:

A chiasma-hormonal hypothesis relating Down's Syndrome and maternal age.

Nature 280: 417-419 (1979)

Czeizel, A.E.; Elek, C.; Gundy, S.; Metneki, J.; Nemes, E.; Reis, A.; Sperling, K.; Timar, L.; Tusnady, G.; Viragh, Z.:

Environmental trichlorfon and cluster of congenital abnormalities.

Lancet 341 (8844): 539-42 (1993)

Daniely, M.; Barkai, G.; Goldmann, B.; Aviram-Goldring, A.:

Detection of numerical chromosome aberrations by comparative genomic hybridization.

Prenat. Diagn. 19: 100-104 (1999)

De Boer, P.; Tates, A.D.:

Radiation-induced nondisjunction.

In: Ishiara, T.; Sasaki, M.S. (eds.). Current topics of cytogenetics, Liss, New York, pp. 103 (1983)

De Boer, P.; van der Hoeven, F.A.:

Chromosome damage and nondisjunction measured at the first cleavage division in normal and chromosomally mutant female mice irradiation at the diakinesis stage of female meiosis.

Mutat. Res. 248: 155-162 (1991)

De Carli, L.; Larizza, L.:

Griseofulvin.

Mutat. Res. 195 (2): 91-126 (1988)

De Mickelena, M.J.; Burstein, E.; Lama, J.R.; Vasquez, J.C.:

Paternal age as a risk factor for Down syndrome.

Am. J. Med. Genet. 45; 6: 679-682 (1993)

Derickson, J.D.; Bjerkedal, T. :

Down syndrome associated with father's age in Norway.

Journal of Medical Genetics 18; 1: 22-28 (1981)

Dogra, S.; Doehmer, J.; Glatt, H.; Molders, H.; Siegert, P.; Friedberg, T.; Seidel, A.;
Oesch, F.:

Stable expression of rat cytochrome P-450IA1 cDNA in V79 Chinese hamster cells
and their use in mutagenicity testing.

Mol. Pharmacol. 37 (5): 608-13 (1990)

Downes, C.S.; Mullinger, A.M.; Johnson, R.T.:

Inhibitors of DNA topoisomerase II prevent chromatid separation in mammalian cells
but do not prevent exit from mitosis.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (20): 8895-9 (1991)

Eichenlaub-Ritter, U. ; Chandley, A.C.; Gosden, R.G.:

Alterations to the microtubular cytoskeleton and increased disorder of chromosome
alignment in spontaneously ovulated mouse oocytes aged in vivo.

Chromosoma 96: 220-226 (1986 a)

Eichenlaub-Ritter, U. ; Chandley, A.C.; Gosden, R.G.:

Alterations to the microtubular cytoskeleton and increased disorder of chromosome
alignment in spontaneously ovulated mouse oocytes aged in vivo: an
immunofluorescence study.

Chromosoma 94: 337-345 (1986 b)

Eichenlaub-Ritter, U. ; Chandley, A.C.; Gosden, R.G.:

The CBA mouse as a model for age-related aneuploidy in man: studies of oocyte
maturation, spindle formation and chromosome alignment during meiosis.

Chromosoma 96: 220-226 (1988 a)

Eichenlaub-Ritter, U.; Stahl, A.; Lucian, J.M.:

The microtubular cytoskeleton and chromosomes of unfertilized human oocytes aged in vitro.

Hum. Genet. 80: 259-264 (1988 b)

Eichenlaub-Ritter, U.; Boll, I.:

Nocodazole sensitivity, age-related aneuploidy, and alterations in the cell cycle during maturation of mouse oocytes.

Cytogenet. Cell Genet. 52: 170-176 (1989)

Eichenlaub-Ritter, U.; Winking, H.:

Nondisjunction, disturbance in spindle structure, and characteristics of chromosome alignment in maturing oocytes of mice heterozygous for Robertsonian translocations.

Cytogenet. Cell Genet. 54: 47-54 (1990)

Eichenlaub-Ritter, U.:

Ursachen für Chromosomenfehlverteilungen bei der Keimzellbildung und im Präimplantationsembryo von Mammalieren.

BIOforum 17; 117: 122 (1994)

Eichenlaub-Ritter, U.:

Parental age-related aneuploidy in human germ cells and offspring: a story of past and present.

Environ Mol. Mutagen. 28 (3): 211-36 (1996)

Emanuel, I.; Sever, L.E.; Milham, S. Jr; Thuline, H. C.:

Accelerated ageing in young mothers of children with Down's syndrome.

The Lancet 19: 361-363 (1972)

Erickson, J.D.:

Down syndrome, paternal age, maternal age and birth

Ann. Hum. Genet. Lond. 41: 289-298 (1978)

Estler, C.-J. et al. :

Pharmakologie und Toxikologie,
4. Auflage; Schattauer Verlag; S. 608 (1995)

Evers-Kiebooms, G.; Vlietnick, R.; Van den Berge, H.:

The relative risk for standard 21 trisomy has not increased in young mothers in Belgium, 1960-1978.
Clin. Genet. 27: 33-44 (1985)

Fenech, M.; Morley, A.A.:

Measurement of micronuclei in lymphocytes.
Mutat. Res. 147 (1-2): 29-36 (1985)

Fenech, M.:

The in vitro micronucleus technique.
Mutat. Res. 455: 81-95 (2000)

Fialkow, P.J.:

Autoimmunity and chromosomal Aberrations.
Am.J. Hum. Genet. 18: 93-108 (1966)

Fialkow, P.J.:

Thyroid antibodies, Down's syndrome and maternal age.
Nature 214: 1253-1254 (1967)

Flejter, W.L.; Issa, B.; Sullivan, B.A.; Carey, J.C.; Brothman, A.R.:

Variegated aneuploidy in two siblings: phenotype, genotype, CENP-E Analysis, and literature review.
Am. J. Med. Genet. 75: 45-51 (1998)

Flemming, W.:

Beiträge zur Kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserscheinung.
III. Arch. Mikr. Anat. 20: 1 (1882)

Ford, C.E., Hamerton, J.L.:

The chromosomes of man.

Nature 178: 1020-1023 (1956)

Freeman, S.B.; Yang, Q.; Allran, K.; Taft, L.S.; Sherman, S.L.:

Women with a Reduced Ovarian Complement May Have an Increased Risk for a Child with Down Syndrome.

Am. J. Hum. Genet. 66: 1680-1683 (2000)

Fritz, B.; Hallermann, C.; Olert, J.; Fuchs, B.; Bruns, M. et al.:

Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH)-Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions.

Eur. J. Hum. Genet. 9:539-547 (2001)

Gaulden, M.E.:

Maternal age effect: The enigma of Down syndrome and other trisomic conditions.

Mutation Research 296: 69-88 (1992)

Goddijn, M.; Leschot, N.J,

Genetic aspects of miscarriage.

Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 14: 855-865 (2000)

Goldstein, D.E.; Drash, A.; Gibbs, J.; Blizzard, R.M.:

Diabetes mellitus: The incidence of circulating antibodies against thyroid, gastric and adrenal tissue.

J. Pediat. 77: 304-306 (1970)

Graham, L.R. :

Political ideology and genetic theory, Russia and Germany in the 1920`s.

Hastings Cent. Rep. 7: 30-39 (1977)

Green, J.E.; Rosenbaum, K.N.; Rapoport, S.I.; Schapiro, M.B.; White, B.J.:

Variant nucleolus organizing regions and the risk of Down syndrome.

Clin. Genet. 35 (4): 243-50 (1989)

Griffin, C.S.; Tease, C.:

Gamma-Ray-induced numerical and structural chromosome anomalies in mouse immature Oocytes.

Mutat. Res. 202: 209-213 (1988)

Hafner, Lutz; Hoff, Peter:

Genetik.

Schroedel 10513, S. 124 (1984)

Hansmann, I.; Bartels, I.; Beermann, F.:

Mechanisms of non-disjunction: facts and perspectives.

In: Delacro, V.L., et al. (eds) Symposium on aneuploidy. Plenum Press, New York, pp. 417-432 (1985)

Hansmann, I.; El Nahass, E.:

Incidence of nondisjunction in mouse oocytes.

Cytogenet. Cell Genet. 24: 115-121 (1979)

Hansmann, I.; Jenderny, J.; Probeck, H.D.:

Mechanism of nondisjunction: gonadotrophininduced aneuploidy in Oocytes from *Phodopus sungorus*.

Eurp. J. Cell Biol. 22: 24 (1980)

Hansmann, I.; Jenderny, J.:

The genetic basis of nondisjunction: Increased incidence of hyperploidy in oocytes from F1 hybrid mice.

Hum. Genet. 65: 56-60 (1983)

Hansmann, I.:

Factors and mechanisms involved in non-disjunction and X-chromosome loss.

In: Sandberg, A. (ed.) The cytogenetics of the mammalian X-chromosome. Liss, New York, pp. 131-170 (1983)

Hansmann, I.; Zmarsley, R.; Probeck, H.D.; Jenderny, J.; Schäfer, J.:

Aneuploidy in mouse fetuses after paternal exposure to X-rays.

Nature 280: 228-229 (1979)

Hardy, R.; Kuh, D.:

Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British national cohort.

Am. J. Epidemiol. 149: 612-620 (1999)

Harlap, S.:

Chromosome abnormalities in oral contraceptive breakthrough pregnancies.

Lancet 1: 1342-1343 (1979)

Harris, D.J.; Hankins, L.; Begleiter, M.L.:

Reproductive risk of t(13q14q) carriers: case report and review.

Am. J. Med. Genet. 3: 175-181 (1979).

Harris, D.J.; Begleiter, M.L.; Chamberlin, J.; Hankins, L.; Magenis, R.E.:

Parental trisomy 21 mosaicism.

Am. J. Hum. Genet. 34: 125-133 (1982)

Hassold, T.J.:

Chromosomes abnormalities in human reproductive wastage.

Trends Genet. 2: 105-110 (1986)

Hassold, T.J.; Jacobs, P.A.:

Trisomie in man.

Annu. Rev. Genet. 18: 69-97 (1984)

Hassold, T.J.; Jacobs, P.; Kline, J.:

Effect of maternal age on autosomal trisomies.

Ann. Hum. Genet. 44: 29-36 (1980)

Hassold, T.; Merrill, M.; Adkins, K.; Freeman, S.; Sherman, S.:

Recombination and maternal age-dependent nondisjunction. Molecular studies of trisomie 16.

Am. J. Hum. Genet. 57: 867-874 (1995)

Hassold, T.; Jacobs, P.A.; Pettay, D.:

Analysis of nucleolar organizing regions in parents of trisomic spontaneous abortions.

Hum. Genet. 76 (4): 381-4 (1987)

Hassold, T.; Pettay, D.; May, K.; Robinson, A.:

Analysis of non-disjunction in sex chromosome tetrasomy and pentasomy.

Hum. Genet. 85 (6): 648-50 (1990)

Hassold, T.; Abruzzo, M.; Adkins, K.; Griffin, D.; Merrill, M; Millie, E.; Saker, D. et al.:

Human aneuploidy: Incidence, origin, and etiology.

Environ. Mol. Mutagen. 28: 167-175 (1996)

Hassold, T.; Sherman, S.; Hunt, P.:

Counting crossovers: characterizing meiotic recombination in mammals.

Hum. Mol. Genet. 9: 2409-2419 (2000)

Hassold, T.; Hunt, P.:

To Err (Meiotically) is Human: The Genesis of Human Aneuploidy.

Macmill. Magazines Ltd. 2: 280-291 (2001)

Hawley, R. S.; Frzier, J. A.; Rasooly, R.:

Separation anxiety: the etiology of nondisjunction in flies and people.

Hum. Mol.Genet. 3: 1521-1528 (1994)

Hirschhorn, K.; Hsu, L.Y.:

Sex chromosome mosaicism in individuals with a Y chromosome.

Birth defects Orig. Art. Ser. V(5): 19-23 (1969)

Hobbs, C.A.; Sherman, S.L.; Yi, P.; Hopkins, S.E.; Torfs, C.P.; Hine, R.J.; Pogribna, M.;
Rozen, R.; James, S.J.:

Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for
Down syndrome.

Am. J. Hum. Genet. 67 (3): 623-30 (2000)

Hook, E.B.; Croos, P.K.:

Paternal Age and Down's Syndrome Genotypes Diagnosed Prenatally:

No Association in New York State Data.

Hum. Genet. 62: 167-174 (1982)

Hook, E.B.; Hamerton, J.L.:

The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive Newborn studies
- differences between studies - results by sex and by Severity of phenotypic
involvement.

In: Hook, E.B.; Porter, J.H. (eds) Population cytogenetics. Academic, New York 63-
79 (1977)

Jackson-Cook, C.K.; Flannery, D.B.; Corey, L.A.; Nance, W. E.; Brown, J.A.:

Nucleolar Organizer Region Variants as a Risk Factor for Down-Syndrome.

Am. J. Hum. Genet. 37: 1049-1061 (1985)

Jacobs, P.A.; Mayer, M.:

The origin of human trisomy: a study of heteromorphisms and satellite associations.

Ann. Hum. Genet. 45 (Pt 4): 357-65 (1981)

James, S.J.; Pogribna, M.; Pogribny, I.P.; Melnyk, S.; Hine, R.J.; Gibson, J.B.; Yi, P.; Tafoya,
D.L.; Swenson, D.H.; Wilson, V.L.; Gaylor, D.W.:

Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase
gene may be maternal risk factors for Down syndrome.

Am. J. Clin. Nutr. 70 (4): 495-501 (1999)

Jensen, K.G.; Onfelt, A.; Poulsen, H.E.; Doehmer, J.; Loft, S.:

Effects of benzo[a]pyrene and (+)-trans-7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo[a]pyrene on mitosis in Chinese hamster V79 cells with stable expression of rat cytochrome P4501A1 or 1A2.

Carcinogenesis 14 (10): 2115-8 (1993)

Juberg, R. C.; Mowrey, P.N.:

Origin of nondisjunction in trisomy 21 syndrome: all studies compiled, parental age analysis, and international comparison.

Am. J. Med. Genet. 16: 111-116 (1983)

Kalousek, D.K.; Barrett, I.J.; Gärtner, A.B.:

Spontaneous abortion and confined chromosomal mosaicism.

Hum. Genet. 88: 642-646 (1992)

Kaufmann, M.H.:

The teratogenic effects of alcohol following exposure during pregnancy, and its influence on the chromosome constitution of the pre-ovulatory egg.

Alcohol. Alcohol. 32: 113-128 (1997)

Khalifa, E.; Toner, J.P.; Muasher, S.J.; Acosta, A.A.:

Significance of basal follicle-stimulating hormone levels in women with one ovary in a program of in vitro fertilization.

Fertil. Steril. 57: 835-839 (1992)

Kirsch-Volders, M.; Tallon, I.; Tanzarella, C.; Sgura, A.; Hermine, T.; Parry, E.M.; Parry, J.M.:

Mitotic non-disjunction as a mechanism for in vitro aneuploidy induction by X-rays in primary human cells.

Mutagenesis 11: 307-313 (1996)

- Klein, N.A.; Illingworth, P.J.; Groome, N.P.; McNeilly, A.S.; Battaglia, D.E.; Soules, M.R.:
Decreased inhibin B secretion with monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 81 (7): 2742-5 (1996)
- Kline, J.; Levin, B.; Shrout, P.; Stein, Z.; Susser, M.; Warburton, D.:
Maternal smoking and trisomy among spontaneously aborted conceptions.
Am. J. Hum. Genet. 35 (3): 412-31 (1983)
- Kline, J.; Kinney, A.; Levin, B.; Warburton, D.:
Trisomic Pregnancy and Earlier Age at Menopause.
Am. J. Hum. Genet. 67: 395-404 (2000)
- Kochupillai, A.G.; Verma, J.C.; Grewal, M.S.; Ramaligaswami, V.:
Down's syndrome and related abnormalities in an area of high background radiation in coastal Kerala.
Nature 262: 60-61 (1976)
- Koehler, K.E.; Hawley, R.S.; Sherman, S.; Hassold, T.
Recombination and nondisjunction in humans and flies.
Hum. Mol. Genet., 5: 1495-1504 (1996)
- Kuhn, E.M.; Smarto, G.E.; Bartel, B.J.G.:
Gen rich chromosome regions and autosomal trisomy. A case of Chromosome 3 mosaicism.
Hum. Genet. 77: 214-220 (1987)
- Lamb, N.E.; Freeman, S.B.; Savage-Austin, A. et al.:
Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to nondisjunction in both maternal meiosis I and meiosis II errors.
Nat. Genet. 14: 400-405 (1996)

Lamb, N.E.; Feingold, E.; Savage, A.; Avramopoulos, D. et al.:

Characterization of susceptible chiasma configurations that increase the risk for maternal nondisjunction of chromosome 21.

Hum. Mol. Genet. 6: 1391-1399 (1997)

Lamson, S.H.; Hook, E.B.:

A simple function for Maternal-Age-Specific Rates of Down Syndrome in the 20-to-49-year age range and its biological implications.

Am. J. Hum. Genet. 32: 743-753 (1980)

Lass, A.; Paul, M.; Margara, R.; Winston, R.M.L.:

Women with one ovary have decreased response to GnRHa/HMG ovulation induction protocol in IVF but the same pregnancy rate as women with two ovaries.

Hum. Reprod. 12: 298-300 (1997)

Lauritsen, J.G.:

The significance of oral contraceptives in causing chromosome anomalies in spontaneous abortions.

Acta Obstet. Gynecol. Scand. 54: 261-264 (1975)

Lazar, P.; Gueguens, S.; Boué, J.; Boué, A.:

Epidémiologie des avortements spontanés précoces: à propos de 1469 Caryotypes.

In: Boué, A.; Thibault, C. (eds) Chromosomal errors in relation to reproductive failure.

Inserm. Paris, pp 317-339 (1974)

Lejeune, J.:

Les conséquences méiotiques des remanements chromosomiques.

Ann. Génét. (Paris) 8: 9-10 (1965)

Lejeune, J.; Gautier, M.; Turpin, M.R.:

Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens.

C.R. Acad. Sci. (Paris) 248: 1721-1722 (1959)

Lewis, E.B.; Gencarella, W.:

Claret and non-disjunction in *Drosophila melanogaster*. (Abstract)

Genetics 37: 600-601 (1952)

Limwongse, C.; Schwartz, S.; Bocian, M.; Robin, N.H.:

Child with mosaic variegated and embryonal rhabdomyosarcoma.

Am. J. Med. Genet. 82: 20-24 (1999)

Lindenbaum, R.J.; Hulten, M.; McDermott, M.; Seabright, M.:

The prevalence of translocations in parents of children with regular trisomy 21: a possible interchromosomal effect.

J. Med. Genet. 22: 24-28 (1985)

Little, B.B.; Ramin, S.M.; Cambridge, B.S.; Schneider, N.R.; Cohen, D.S.; Snell, L.M.; Harrod, M.J.; Johnston, W.L.:

Risk of chromosomal abnormalities, with emphasis on live-born offspring of young mothers.

Am. J. of Hum. Genet. 57; 5: 1178-85 (1995)

Lorenzano, Pablo:

Geschichte und Struktur der klassischen Genetik (1995)

Luciani, J.M.; Guichaoua, N.R.; Mattei, A.; Norazzani, N.R.:

Pachytene analysis of a man with a 13q;14q translocation and infertility

Cytogenet. Cell. Genet. 38: 14-22 (1984)

Mac Naughton, J.; Banah, M.; Mc Cloud, P.; Hee, J.; Burger, H.:

Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age.

Clin. Endocrinol. 36: 339-345 (1992)

Mc Carrol, N.E.; Protzel, A.; Loannou, Y.; Frank Stack, H.F.; Jackson, M.A.; Waters, M.D.; Dearfield, K.L.:

A survey of EPA/OPP and open literature on selected pesticide chemicals. III
Mutagenicity and carcinogenicity of benomyl and carbendazim.
Mutat. Res. 512: 1-35 (2002)

Mahadevaiah, S.; Mittwoch, U.:

Synaptonemal complex analysis in spermatocytes and oocytes of tertiary trisomic
Ts(512)31H mice with male sterility.
Cytogenet. Cell. Genet. 41 (3): 169-76 (1986)

Malfaz, C.F.; Perez, B.A.; Labarga, R.C.; Robles, C.T.; Pardal, M.J.; Bermejo, M.M.:

Chromosome aberrations in malformed newborn
An. Esp. Pediatr. 54: 582-587 (2001)

Mikkelsen, M.:

Down's syndrome. Current stage of cytogenetic research.
Humangenetik 12:1-28 (1971)

Miller; B.M.; Adler, I.D.:

Aneuploidy induction in mouse spermatocytes.
Mutagenesis 7 (1): 69-76 (1992)

Milunsky, A. :

Glucose intolerance in the parents of children with Down's syndrome.
Am. J. ment. Defic. 74: 475 (1970)

Mitchison, T.J.; Kirschner, M.W.:

Properties of the kinetochore in vitro II. Microtubule capture and ATP-dependent
translocation.
J. Cell Biol 101: 766-777 (1985)

Muller, H.J.:

Artificial transmutation of the gene.

Science 66: 84-87 (1927)

Murthy, D.S.; Murthy, S.K.; Patel, J.K.; Tyagi A.A.:

Nucleolar organizer region heteromorphism associated with trisomy-21: a risk factor for non-disjunction?

Indian J. of Experimental Exp. Biol. 7 : 864-7 (1989)

Narchi, H.; Kulaylat, N.:

High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers

Arch. Dis. Child. 77: 242-244 (1997)

Nasseri, A.; Mukherjee, T.; Grifo, J.A.; Noyes, N.; Krey, L.; Copperman, A.B.:

Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy.

Fertil. Steril. 71: 715-718 (1999)

Neel, J.V.; Schull, W.J.; Awa, A.A.:

Implications of the Hiroshima and Nagasaki genetic studies for the estimation of the human „doubling dose“ of radiation.

Proceedings of the 16th International Congress of Genetics, Toronto (1988)

Neri, G.; Serra, A.; Campana, M.; Tedeschi, B.:

Reproductive risk for translocation carriers: cytogenetic study and analysis of pregnancy outcome in 58 families.

Am. J. Med. Genet. 16: 535-561 (1983)

Nicolaidis, P.; Petersen, M.B.:

Origin and mechanism of non-disjunction in human autosomal trisomies.

Human Reproduction, vol.13, no. 2, pp. 313-319 (1998)

Nijhoff, J.H.; de Boer, P.:

Radiation-induced meiotic autosomal nondisjunction in male mice. The effect of low doses of fission neutrons and X-rays in meiosis I and II of Robertsonian translocation heterozygote.

Mutat. Res. 72: 431-446 (1980)

Onfelt, A.:

Mechanistic aspects on chemical induction of spindle disturbances and abnormal chromosomal numbers.

Mutat. Res. 168: 249-300 (1986)

Onfelt, A.:

Spindle disturbance in mammalian cells. III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds. Specific and unspecific mechanisms.

Mutat. Res. 182 (3): 135-54 (1987)

Oster, J.:

Mongolism: a Clinicogenealogical Investigation Comparising 526 Mongols Living on Seeland and Neighbouring Islands in Denmark.

Copenhagen, 1953.

Pacchierotti, F.; Russo, A.; Metalli, P.:

Meiotic nondisjunction induced by fission neutrons relative to X-rays observed in mouse secondary spermatocytes. II. Dose-effect relationship after treatment of pachytene cells.

Mutat. Res. 176: 233-241 (1987)

Pangalos, C.G.; Talbot, C.C. Jr.; Lewis, J.G.; Adelsberger, P.A.; Petersen, M.B.; Serre, J.-L.; Rethroé, M.-O. et al.:

DNA polymorphism analysis in families with recurrence of free trisomy 21.

Am. J. Hum. Genet. 51: 1051-1027 (1992)

Papi, L.; Monatli, E.; Marconi, G.; Guazzelli, R.M; Bigozzi, U.; Maraschio, P.; Zuffardi, O.:
Evidence for a human mitotic mutant with pleiotropic effect.
Ann. Hum. Genet. 53: 243-248 (1989)

Parry, J.M.; Parry, E.M.:
Comparisons of tests for aneuploidy.
Mutat. Res. 181 (2): 267-87 (1987)

Parry, J.M.; Natarajan, A.T.:
Detection of aneugenic chemicals-CEEC Project.
Mutat. Res. 287: 1-139 (1993)

Parry, J.M.; Sors, A.:
The detection and assessment of the aneugenic potential of environmental chemicals:
the European Community Aneuploidy Project.
Mutat. Res. 287 (1): 3-15 (1993)

Parry, J.M.:
Research on the mechanisms of action of aneugenic chemicals and regulatory
approaches for their control in the European Communities.
Environ Mol. Mutagen. 28 (3): 248-53 (1996)

Parry, J.M.; Jenkins, G.H.; Haddad, F.; Bourner, R.; Parry, E.M.:
In vitro and in vivo extrapolations of genotoxic exposures: consideration of factors
which influence dose-response thresholds.
Mutat. Res. 464: 53-63 (2000)

Pellestor, F.:
Analysis of meiotic segregation in a man heterozygous for a 13;15 Robertsonian
translocation and a review of the literature.
Hum.Genet. 85: 49-54 (1990).

Penrose, L.S.:

The relative effects of paternal and maternal age in mongolism.

J. Genet. 27: 219-224 (1933)

Penrose, L.S.; Smith, G.F.:

„Downs Anomaly“.

Little Brown, Boston, Massachusetts (1966)

Polani, P.E.; Briggs, J.H.; Ford, C.E.; Clarke, C.M.; Berg, J.M.:

A Mongol girl with 46 chromosomes.

Lancet 1: 721-724 (1960)

Proppinger, Peter:

Genetik des Menschen, ein Fach mit problematischer Geschichte, aus:

Selbsthilfegruppen und Humangenetiker im Dialog. Herausgegeben von Klaus Zerres und Reinhardt Rüdell.

Enke-Verlag S.1-11 (1993)

Ray, M.; Pearson, J.:

Nucleolar organizing regions of human chromosomes.

Hum. Genet. 48 (2): 201-10 (1979)

Read, S.G.:

The distribution of Down's syndrome.

Journal of mental deficiency research 26: 215-27 (1982)

Redei, G.P.; Sandhu, S.S.:

Aneuploidy detection with a short-term hexaploid wheat assay.

Mutat. Res. 201 (2): 337-48 (1988)

Reichert, W.; Buselmaier, W.; Vogel, F.:

Elimination of X-ray-induced chromosomal aberrations in the progeny of female mice.

Mutat. Res. 139: 87-94 (1984)

Roecker, G.O.; Huether, C.A.:

An Analysis For Paternal-Age Effect in Ohio's Down Syndrome Births, 1970-1980.
Am. J. Hum. Genet. 35: 1297-1306 (1983)

Roeder, G.S. :

Meiotic chromosomes: it takes two to tango.
Genes Dev. 11: 2600-2621 (1997)

Röhrborn, G.; Hansmann, J.:

Oral Contraceptives and chromosome segregation in oocytes of mice.
Mutat. Res. 26: 535-544 (1974)

Ross, L.O.; Maxfield, R.; Dawson, D. :

Exchanges are not equally able to enhance meiotic chromosome segregation in yeast.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 4979-4983 (1996)

Roth, M.P.; Stoll, C.:

Paternal Age and Down's Syndrome Diagnosed Prenatally: No Association in French
Data.
Prenatal Diagnosis 3: 327-335 (1983)

Royer-Pokora, B.; Kunkel, L.M., Monaco, A.P.; Goff, S.C.; Newburger, P.E.; Baehner, R.L.,
Cole, F.S.; Curnutte, J.T.; Orkin, S.H.:

Cloning the gene for an inherited human disorder-chronic granulomatous disease - on
the basis of its chromosomal location.
Nature 322: 32-38 (1986)

Rubin, R.:

Folic acid might reduce risk of Down syndrome.
USA Today, Sept. 29: sec D 1 (1999)

Russo, A.; Pacchierotti, F.; Metalli, P.:

Meiotic nondisjunction induced by fission neutrons relative to X-rays in mouse secondary Spermatocytes. I. The response of different cell stages to a singular radiation dose.

Mutat. Res. 108: 359-372 (1983)

Schmidt-Matthiesen, H.; Hepp, H.:

Gynäkologie und Geburtshilfe,

9. Auflage, Schattauer Verlag S. 80 (1998)

Schon, F.A.:

Mitochondrial genetics and disease.

Trends. Biochem. Sci. 25 (11): 555-60 (2000)

Schull, W.J., Neel, J.V.:

Maternal radiation and mongolism.

Lancet II: 537-538 (1962)

Schulte-Frohlinde, D.:

Studies on Radiation effects on DNA in Aqueous Solution.

ICRU New 2: 4-14 (1989)

Schultz, N.; Onfelt, A.:

Video time-lapse study of mitosis in binucleate V79 cells: chromosome segregation and cleavage.

Mutagenesis 9 (2): 117-23 (1994)

Schwartz, S.; Palmer, C.G.; Yu, P.L.; Boughman, J.A.; Cohen, M.M.:

Analysis of translocations observed in three different populations. II. Robertsonian translocations.

Cytogenet. Cell Genet. 42: 53-56 (1986)

Sears, D.D.; Hegemann, J.H.; Hieter, P.:

Meiotic recombination and segregation of human-derived artificial chromosomes in *Saccharomyces cerevisiae*.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA: 5296-5300 (1992)

Sears, D.D.; Hegemann, J.H.; Shero, J.H.; Hieter, P.:

Cis-acting determinants affecting centromere function, sister-chromatid cohesion and reciprocal recombination during meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*.

Genetics 139: 1159-1173 (1995)

Shann, M.A.; McCarroll, R.; Murray, A.W.:

Requirement of the spindle checkpoint for proper chromosome segregation in budding yeast meiosis.

Science 289: 300-303 (2000)

Sigler, A.T.; Cohen, B.H.; Lilienfeld, A.M.; Westlake, J.E.; Hetznecker, W. H.:

Reproductive and marital experience of parents of children with Down's syndrome (mongolism).

J. Pediatr. 70: 608-614 (1967)

Smith, A.; Record, R.G.:

Fertility and reproductive history in mothers of mongoloid defectives.

Brit. J. Prev. Soc. Med. 9: 89-96 (1955)

Smith, K.N.; Nicolas, A.

Recombination at work for meiosis.

Curr. Opin. Genet. Dev. 8: 200-211 (1998)

Sora, S.; Magni, G.E.:

Induction of meiotic chromosomal malsegregation in yeast.

Mutat. Res. 201 (2): 375-84 (1988)

Speed, R.M.; Chandley, A.C.:

The response of germ cells of the mouse to the induction of non-disjunction by X-rays.
Mutation Research 84: 409-418 (1981)

Speed, R.M.:

The possible role of meiotic pairing anomalies in the atresia of human fetal oocytes.
Hum. Genet. 78 (3): 260-6 (1988)

Sperling, K.; Pelz, J.; Wegner, R.D.; Dörries, A.; Grüters, A.; Mikkelsen, M.:

Significant increase in trisomy 21 in Berlin nine months after the Tschernobyl reactor accident: temporal correlation or causal relation?
BMJ 309: 158-162 (1994)

Stadler, L.J.:

Mutations in barley induced by X-rays and radium.
Science 68: 186-187 (1928a)

Stadler, L.J.:

Genetic effects of X-rays in maize.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 14: 69-75 (1928b)

Staessen, C.; Maes, A. M.; Kirsch-Volders, M.; Susanne, C.:

Is there a predisposition for meiotic non-disjunction that may be detected by mitotic hyperploidy.
Clin. Genet., 24: 184-190 (1983)

Stene, J.; Stene, E.; Stengel-Rutkowski, S.; Murken, J.D.:

Paternal age and Down's syndrome. Data from prenatal diagnosis (DFG).
Hum. Genet. 59 (2): 119-124 (1981)

Stich, H.F.; Avilla, L.; Yohn, D.S.:

Viruses and mammalian chromosomes. IX. The capacity of UV-impaired adenovirus type 18 to induce chromosome aberrations.
Exp. Cell. Res. 53 (1): 44-45 (1968)

Stoller, A.; Collmann, R.D. :

Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months later.

Lancet, 11: 1221-1223 (1965)

Sugawara, S., Mikamo, K.:

An experimental approach to the analysis of mechanisms of meiotic nondisjunction and anaphase lagging in primary oocytes.

Cytogenet. Cell Genet. 20: 251-264 (1980)

Sullivan, B.A.; Schwartz, S.; Willard, H.F.:

Centromeres of human chromosomes.

Environ. Mol. Mutagen. 28: 182-191 (1996)

Tease, C.:

Similar dose-related chromosome non-disjunction in young and old female mice after irradiation.

Mutat. Res. 95: 287-296 (1982)

Tease, C.:

Dose-related chromosome non-disjunction in female mice after X-irradiation of dictyate oocytes.

Mutat. Res. 151: 109-119 (1985)

Tease, C.; Fisher, G.:

X-ray-induced chromosome aberrations in immediately preovulatory oocytes

Mutat. Res. 173: 211-215 (1986)

Therman, E.; Susman, B.; Denniston, C.:

The nonrandom participation of human acrocentric chromosomes in Robertsonian translocations.

Ann. Hum. Genet. 53: 49-65 (1989)

Theuring, G.:

Der Einfluss von Gonadotropinen und des LH-Releasing Hormons auf die Ovarfunktion und der Ablauf der Meiose beim russischen Hamster.

Diplomarbeit der Math. Nat. Fakultät, Göttingen (1982)

Thomas, N.S.; Ennis, S.; Sharp, A.J.; Durkie, M. et al.

Maternal sex chromosome non-disjunction: evidence for X chromosome-specific risk factors.

Hum. Mol. Genet. 10: 243-250 (2001)

Tijo, H.J.; Levan, A.:

The chromosome numbers of man.

Hereditas 42: 1-6 (1956)

Torfs, C.P.; van den Berg, B.J.; Oechsli, F.W.; Christianson, R.E.:

Thyroid antibodies as a risk factor for Down syndrome and other trisomies.

Am. J. Hum. Genet. 47: 727-734 (1990)

Touil, N.; Elhajouji, A.; Thierens, H.; Kirsch-Volders, M.:

Analysis of chromosome loss and chromosome segregation in cytokinesis-blocked human lymphocytes: non-disjunction is the prevalent mistake in chromosome segregation produced by low dose exposure to ionizing radiation.

Mutagenesis 15: 1-7 (2000)

Trelles-Sticken, E. ; Loidly, J., Scherthan, H.:

Bouquet formation in budding yeast: initiation of recombination is not required for meiotic telomere clustering.

J. of Cell Sci. 112: 651-658 (1999)

Uchida, I.; Curtis, E.A.:

A possible association between maternal radiation and mongolism.

Lancet 2: 848-850 (1961)

Uchida, I.A.; Freeman, C.P.:

Trisomy 21 Down syndrome parental mosaicism.

Hum. Genet. 70: 246-248 (1985)

Uchida, I.A.; Lee, C.P.V.:

Radiation induced nondisjunction in mouse oocytes.

Nature 250: 601-602 (1974)

Uehara, S.; Yaegashi, N.; Maeda, T.; Hoshi, N.; Fujimoto, S. et al.:

Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations: analysis of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, and 45,X in 1,076 Japanese mothers.

J. Obstet. Gynaecol. Res. 25: 373-379 (1999)

UNSCEAR (United Nations Scientific committee on the Effects of Atomic Radiation)

Reports 1982 and 1988.

United Nations, New York

van Hummelen, P.; Elhajouji, A.; Kirsch-Volders, M.:

Clastogenic and aneugenic effects of three benzimidazole derivates in the in vitro micronucleus test using human lymphocytes.

Mutagenesis 10: 23-29 (1995)

van Montfrans, J.M.; Dorland, M.; Oosterhuis, G.J.E.; van Vugt, J.M.G. et al.:

Increased concentrations of follicle-stimulating hormone in mothers of children with Down's syndrome.

Lancet 353: 1853-1854 (1999)

van der Put, N.M.; Gabreels, F.; Stevens, E.M.; Smeitink, J.A.; Trijbels, F.J.; Eskes, T.K.; van den Heuvel, L.P.; Blom, H.J.:

A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects?

Am. J. Hum. Genet. 62: 1044-1051 (1998)

Vermura, T.; Ohkura, Y.; Adachi, K.; Morino, K.; Shiozaki, K.; Yanagida, M.:

DNA topoisomerase II is required for condensation and separation of mitotic chromosomes in *S. pombe*.

Cell 50: 917-925 (1987)

Volarcik, K.; Sheean, L.; Goldfarb, J.; Woods, L.; Abdul-Karim, F.W.; Hunt, P.:

The meiotic competence of in-vitro matured human oocytes is influenced by donor age: evidence that folliculogenesis is compromised in the reproductively aged ovary.

Hum. Reprod. 13: 154-160 (1998)

Waardenburg, P.J.:

Das menschliche Auge und seine Erbanlagen.

Bibliogr. Genet. 7 (1932)

Warburton, D.:

The effect of maternal age on the frequency of trisomy: change in meiosis or in utero selection?

Prog. Clin. Biol. Res. 311: 165-181 (1989)

Warburton, D.; Anyane-Yeboah, K.; Taterka, P.; Yu, c.; Olsen, D.:

Mosaic variegated aneuploidy with microcephaly: a new human mitotic Mutant?

Ann. Genet. 34: 287-292 (1991)

Wauben-Penris, P.J.J.; van Bull-Offers, S.C.:

Meiotic nondisjunction in male Snell dwarf mice.

J. Hered. 73: 365-369 (1982)

Wei, L.; Zha, Y.R.; Tao, Z.F.:

Recent advances of health survey in high background radiation areas in Yangjiang, China.

In: International Symposium on Biological Effects of Low Level Radiation, pp. 1-17 (1987)

Wei, L.; Zha, Y.R.; Tao, Z.F.:

Epidemiological investigation of radiological effects in high background radiation areas in Yangjiang, China.

J. Radiat. Res. (Tokyo) 31: 119-136 (1990)

Wei, L.; Sugahara, T:

An Introductory Overview of the Epidemiological Study on the Population at the High Background Radiation Areas in Yangjiang, China.

J. Radiat. Res. 41, Suppl. : 1-7 (2000)

Weinstein, D.; Moorhead, P.S.:

The relation of karyotypic change to loss of contact inhibition of division in human diploid cells after SV40 infection.

J. Cell. Physiol. 69 (3): 367-76 (1967)

Williams, G.M.; Laspia, M.F.; Dunkel, V.C.:

Reliability of the hepatocyte primary culture/DNA repair test in testing coded carcinogens and co-carcinogens.

Mutat. Res. 97:359-370 (1982)

Yang, Q.; Sherman, S.L.; Hassold, T.J.; Allran, K.; Taft, L.; Pettay, D.; Khoury, M. et al.

Risk factors for trisomy: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population-based case-control study.

Genet. Med. 1: 80-88 (1999)

Zbinden, G.:

Ethical considerations in toxicology.

Food Cem. Toxicol 23 (2): 137-8 (1985)

Zellweger, H. ; Abbo, G.; Cuany, R.:

Satellite association and translocation mongolism.

J. Med. Genet. 3(3): 186-9 (1966)

Zellweger, H.; Abbo, G.; Cuany, R.:

Satellite association and translocation mongolism.

Hum. Gen. 22: 17-22 (1974)

Zheng, C.-J.; Byers, B.:

Oocyte selection: a new model for the maternal-age dependence of Down Syndrome.

Hum. Gen. 90: 1-6 (1992)

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Homunculus

(Aus: Hafner, L.; Hoff, P.: Genetik, Schroedel Verlag (1984), S. 124)

Abb. 2: Aneuploidie-Inzidenz unter Lebendgeburten und Aborten

(Aus: Gaulden, M.E.: Maternal age effect: The enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. Mutation Research, 296 (1992) 69-88; p.70)

Abb. 3: Stadien der Meiose

(Aus: Murken, J.; Cleve, H.: Humangenetik 6. durchgesehene Auflage, Enke Verlag (1996), S. 37)

Abb. 4: Chromosomenfehlverteilung in der Meiose

(Aus: Passarge, E.: Taschenatlas der Genetik Georg Thieme Verlag (1994), S.343)

Abb. 5: Entstehung von Mosaiken durch mitotisches Nondisjunction

(Aus: Vogel, F.; Motulsky, A.G.: Human Genetics, Probelmand Approaches Springer Verlag (1979), p. 319)

Abb. 6: Down-Syndrom (Trisomie 21) bei 7 Tage altem Mädchen

(Aus: Murken, J.; Cleve, H.: Humangenetik 6. durchgesehene Auflage, Enke Verlag (1996), S. 66)

Abb. 7: Vergleich der Down-Syndrom Häufigkeit in Abhängigkeit vom väterlichen und mütterlichen Alter

(Aus: Erickson, J.D.: Down syndrome, paternal age, maternal age and birth order. Ann. Hum. Genet. Lond. 41, 289-298, (1978), p.291)

Abb. 8: Down-Syndrom Rate in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter

(Aus: Gaulden, M.E.: Maternal age effect: The enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. Mutation Research, 296 (1992) 69-88; p.75)

Abb. 9: Fluoreszenz In Situ Hybridisierung an Interphase Lymphozyten mit Chromosom 21-spezifischer DNA-Probe: LSI-21 (Mosaikanalyse auf Trisomie 21-Zellen bei der 16-jährigen Mutter eines Down-Syndrom Kindes). Patientenkollektiv des Institutes für Humangenetik und Anthropologie, Düsseldorf.

Abb. 10: Veränderungen der Hormonsituation im Klimakterium

(Aus: Schmidt-Matthiesen, H.; Hepp, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe, 9. Auflage Schattauer Verlag (1998), S.80)

Abb. 11: Chromosomen-Segregation bei einer elterlichen 14/21 Tranlokation

(Aus: Strachan, T.; Read, A.P.: Molekulare Humangenetik, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin, Oxford (1996), S. 65))

Abb. 12: Vergleich der Abnahme normaler und aneuploider Oozyten bei zunehmendem mütterlichen Alter; „oocyte selection“-Hypothese

(Aus: Zheng, C.-J.; Byers, B.: Oocyte selection: a new model for the maternal age dependence of Down Syndrome. Hum. Gen. 90: 1-6 (1992), p. 2)

Abb. 13: Strahlenbelastung bei diagnostischen Röntgenaufnahmen (Uterus im Strahlenfeld)

(Aus: Schmidt-Matthiesen, H.; Hepp, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe, 9. Auflage Schattauer Verlag (1998), S. 493)

Abb. 14: Konsequenzen für die Schwangerschaft in Abhängigkeit von der Strahlenbelastung zwischen dem 10. Tag und der 25. SSW post conceptionem

(Aus: Schmidt-Matthiesen, H.; Hepp, H.: Gynäkologie und Geburtshilfe, 9. Auflage Schattauer Verlag (1998), S. 493)

Abb. 15: Down-Syndrom Rate nach infektiöser Hepatitis

(Aus: Stoller, A.; Collmann, R.D.: Incidences of infective hepatitis followed by Down`s syndrome nine months later. Lancet, 11, 1221-1223 (1965), p. 1222)

Tab. 1: Unterschiede zwischen Mitose und Meiose beim Menschen

(Aus: Strachen, T.; Read, A.P.: Molekulare Humangenetik
Spektrum Akademischer Verlag (1996), S.47)

Tab. 2: Numerische gonosomale Aberrationen bei Kindern exponierter und nicht exponierter Eltern

(Aus: Neel, J.V.; Schull, W.J.; Awa, A.A.: Implications of the Hiroshima and Nagasaki genetic studies for the estimation of the human „doubling dose“ of radiation. Proceedings of the 16th International Congress of Genetics, Toronto (1989))

Tab. 3: Strahlenexposition und Down-Syndrom

(Aus: UNSCEAR (United Nations Scientific committee on the Effects of Atomic Radiation) Reports 1982, United Nations, New York)

Tab. 4: Trisomien – maternale bzw. paternale Herkunft

(Aus: Hassold, T. et al.: Human aneuploidy: incidence, origin and etiology. Environ. Mol. Mutagen. 28: 167-175 (1996))

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Nicole Schwellenbach
 Geburtsdatum/-ort: 27.04.1974 in Düsseldorf
 Konfession: römisch-katholisch
 Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1980-1984 Kath. Grundschule an der Helmholtzstraße in Düsseldorf
 1984-1993 Luisen-Gymnasium in Düsseldorf

Schulabschluß:

1993 Abitur

Berufsausbildung:

09/1993 bis 04/1994 Rheinische Akademie e.V. Köln
 Höhere Berufsfachschule für Technik
 Biologisch Technische Assistentin

Hochschulbildung:

04/1994 Beginn des Medizin-Studiums an der
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 1996 Ärztliche Vorprüfung
 1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

1999/2000 Lukas-Krankenhaus, Neuss; Wahlfach Gynäkologie und Geburtshilfe

Ärztin im Praktikum:

01.03.01 bis 31.08.02 Lukas-Krankenhaus, Neuss; Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Approbation zur Ärztin:

01.09.02

Assistenzärztin:

seit 01.09.02 Lukas-Krankenhaus, Neuss; Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Ursachen und Folgen chromosomaler Fehlverteilungen beim Menschen

Abstract

Verglichen mit vielen pflanzlichen und tierischen Spezies besteht beim Menschen per se eine bemerkenswert hohe meiotische und mitotische Instabilität, durch die Chromosomen- oder Chromatidenfehlverteilungen entstehen. So sind 10-30% der humanen Zygoten trisom oder monosom. Die daraus entstehenden aneuploiden Keime sind oft nicht lebensfähig und enden in spontanen Aborten. Untersuchungen mittels der „Comparativen Genomischen Hybridisierung“ (CGH) zeigen unter Spontanaborten bis zu 72% Chromosomenaberrationen, vorwiegend Aneuploidien.

Zahlreiche endogene Faktoren und exogene Einflüsse erhöhen die spontane Nondisjunction-Rate beim Menschen. Keine dieser Ursachen ist so zweifelsfrei belegt und anerkannt wie die zunehmende Häufigkeit von Aneuploidien bei erhöhtem mütterlichen Alter. Die Ursachen dieser Alterseffekte sind nicht abschließend geklärt, dürften aber durch altersabhängige endokrinologische, zytologische und zytogenetische Veränderungen des Reproduktionstrakts bedingt sein. Ursachen von Nondisjunction-Ereignissen sind auch genetische Veränderungen. Strahlen und Chemikalien beeinflussen zudem die Chromosomen- und Chromatidenverteilung.

Nach den in den vergangenen Jahrzehnten sehr umfangreichen Studien zur Entstehung von Nondisjunction beim Menschen wäre zu erwarten, neben dem mütterlichen Alter ein spezielles Risiko für den einzelnen Menschen bestimmen zu können. Durch ärztliche Beratung könnte dann dieses individuelle Risiko möglichst klein gehalten werden, um so möglichst wenige chromosomal aberrante Kinder zu bekommen. Nach Wertung aller Daten zur Entstehung von Trisomien beim Menschen zeigt sich jedoch, dass ein individuelles Nondisjunction-Risiko nicht hinreichend genau abzuschätzen ist. Allerdings zeigt die Analyse, dass der niedergelassene Arzt neben dem mütterlichen Alter weitere anamnestische Fakten zur Risikoabschätzung heranziehen kann, die in der vorliegenden Arbeit unter anderem dargestellt werden.