



Genetisch bedingte Fertilitätsstörungen

Ursachen und Untersuchungsempfehlungen

Etwa 15 Prozent der Paare mit Kinderwunsch haben ein Fertilitätsproblem. Nicht selten sind genetische Faktoren hierfür verantwortlich. Mit den Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin können viele Paare ihren Kinderwunsch erfüllen. Sofern die Ursache der Unfruchtbarkeit nicht bekannt ist (z.B. Tubenverschluss), sollte vor der Kinderwunschbehandlung eine humangenetische Abklärung erfolgen, um Chromoso-

menveränderungen oder Gendefekte als mögliche Ursache der Infertilität diagnostizieren zu können. Dies ist nicht nur für die betroffenen Paare selber wichtig, sondern auch im Hinblick auf eventuell bestehende Risikoerhöhungen für Chromosomenveränderungen und genetisch bedingte Erkrankungen bei ihren Nachkommen.

Untersuchungsempfehlungen zur Abklärung der wichtigsten Ursachen genetisch bedingter Fertilitätsstörungen:

Chromosomenanalyse

Indikation:	Alle Paare mit unerfülltem Kinderwunsch, in jedem Fall vor ICSI, bei Aborten und Implantationsversagen
Material:	Jeweils 5 ml Heparin-Blut von beiden Partnern

Bei Paaren mit Fertilitätsstörungen werden im Gegensatz zur Normalbevölkerung gehäuft Chromosomenveränderungen beobachtet. Je nach Patientenkollektiv liegen die Werte zwischen etwa 2 % bei der Allgemeinheit der Kinderwunsch-

patienten vor IVF und bis zu 16 % bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie. Für die Normalbevölkerung wird eine Rate an Chromosomenveränderungen von ca. 0,8 % angenommen. Vor Beginn einer Kinderwunschbehandlung sollte immer eine Chromosomenanalyse bei beiden Partnern angeboten werden. Vor ICSI-Behandlung, bei gehäuften Aborten, bei wiederholtem Implantationsversagen und bei auffälliger Familienvorgeschichte ist die Chromosomenanalyse dringend indiziert.

Nachweis AZF-Deletionen

Indikation:	Männer mit nicht-obstruktiver Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie
Material:	2 ml EDTA-Blut

Bei ca. 8 % der Männer mit nicht-obstruktiver Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie finden sich Deletionen im Bereich des langen Arms des Y-Chromosoms. Die Deletionen betreffen Gene in der sogenannten Azoospermiefaktor-Region (AZF), die in drei zum Teil überlappende Intervallen

unterteilt ist. Komplettete AZFa-, AZFbc- oder AZFabc-Deletionen sind in der Regel mit einer vollständigen Störung der Spermatogenese assoziiert, sodass eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) eher erfolglos bleiben wird. Bei einer partiellen AZFa-, AZFb- oder kompletten AZFc-Deletion kann eine erfolgreiche Anwendung des TESE-/micro-TESE-Verfahrens erwartet werden. Alle männlichen Nachkommen Betroffener werden die AZF-Deletion erben und ebenfalls Fertilitätsprobleme haben.

Mutationsanalyse CFTR-Gen (CBAVD)

Indikation:	Männer mit Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie, Partnerinnen von CFTR-Mutationsträgern
Material:	2 ml EDTA-Blut

Die kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) führt zum völligen Fehlen von Spermien im Ejakulat (obstruktive Azoospermie). Sie kommt mit einer Häufigkeit von 1-2 % in der infertilen männlichen Bevölkerung vor und ist damit eine der häufigsten genetisch beding-

ten Ursachen für Fertilitätsstörungen bei Männern. Zugrunde liegen Mutationen im CFTR-Gen. Auch bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie und bei stark eingeschränkter Spermienqualität finden sich gehäuft Mutationen im CFTR-Gen. Aufgrund der hohen Anlageträgerfrequenz für CFTR-Mutationen in der Allgemeinbevölkerung ist bei nachgewiesener CFTR-Mutation des Mannes eine Untersuchung der Partnerin indiziert, um das Risiko für eine klassische Cystische Fibrose bei Nachkommen ermitteln zu können.

Weitere Ursachen genetisch bedingter Fertilitätsstörungen:

Prämatüre ovarielle Insuffizienz (POI / POF)

Indikation:	Ausbleiben der Menstruation über min. 4 Monate vor dem 40. Lebensjahr ohne bekannte Ursache
Stufen-diagnostik:	1. Chromosomenanalyse, 2. <i>FMR1</i> -Prämutation, 3. ggf. <i>BMP15</i> -Gen und <i>FSHR</i> -Gen
Material:	5 ml Heparin-Blut und 2 ml EDTA-Blut

Von einer prämaturen ovariellen Insuffizienz spricht man, wenn bei einer Frau vor dem 40. Lebensjahr der Menstruationszyklus für mindestens vier Monate ausbleibt

und wiederholt erhöhte FSH-Spiegel gemessen werden. POF betrifft ca. 1-2 % der weiblichen Bevölkerung und führt zur Infertilität. Sofern die Ursache des POF nicht bekannt ist, sollte zur Basisabklärung genetischer Ursachen bei allen betroffenen Frauen eine **Chromosomenanalyse** mit besonderer Berücksichtigung X-chromosomaler Strukturdefekte, numerischer Chromosomenveränderungen und Mosaik erfolgen, insbesondere wenn auch weitere Verwandte von einem POF betroffen sind, bei frühem Beginn und bei anatomischen Anomalien muss auch an monogene Defekte gedacht werden, z.B.:

FMR1-Gen

Die häufigste monogene Ursache für ein POF ist mit etwa 15 % eine Prämutation im *FMR1*-Gen. Dieses Gen ist bei Vollmutation ursächlich für das Fragile-X-Syndrom verantwortlich, die häufigste monogene bedingte Form einer Entwicklungsverzögerung und mentalen Retardierung. *FMR1*-Prämutationsträgerinnen haben etwa 20-mal häufiger als andere Frauen ein POF. Das Risiko für ein Fragiles-X-Syndrom bei Nachkommen von Prämutationsträgerinnen ist deutlich erhöht. Sollte in der Familie einer POF-Patientin eine geistige Behinderung unklarer Ursache vorliegen, so ist eine Untersuchung des *FMR1*-Gens dringend indiziert.

BMP15-Gen

Das BMP15-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Follikelreifung. Das klinische Bild bei *BMP15*-Gendefekt scheint recht variabel zu sein. Einige Patienten zeigen eine primäre Amenorrhoe, andere eine sekundäre Amenorrhoe. Bei einigen Patientinnen liegen Streak-Ovarien vor, andere zeigen nur mikroskopische Auffälligkeiten der Follikulogenese. Das BMP15-assoziierte POF folgt einem X-chromosomal-dominanten Erbgang.

FSHR-Gen

Die FSH-Rezeptor-Defizienz (*FSHR*-Defizienz) wird autosomal-rezessiv vererbt und ist eine seltene Erkrankung, die im weiblichen Geschlecht eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe, Infertilität und POF sowie ein ovarielles Überstimulationssyndrom (bei IVF/ICSI) hervorrufen kann. Bei männlichen Patienten kann die *FSHR*-Rezeptor-Defizienz eine Störung der Spermatogenese verursachen.

Spätmanifestierende 21-Hydroxylasedefizienz (late-onset-AGS)

Indikation:	Erhöhtes 17-OHP, klinische Zeichen der Hyperandrogenämie, auffälliger ACTH-Test, Abgrenzung zum PCO-Syndrom
Material:	2 ml EDTA-Blut

Beim Adrenogenitalen Syndrom (AGS) handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die überwiegend durch Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen (*CYP21A2*) verursacht wird. Neben dem klassischen kongenitalen AGS gibt es auch das mildere und mit einer Prävalenz von 1:1.000 deutlich häufigere late-onset-AGS.

Symptome eines late-onset-AGS bei erwachsenen Frauen sind die typischen Zeichen einer Hyperandrogenämie (Hirsutismus, Akne), Zyklusstörungen, sekundäre Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe und polyzystische Ovarien. Bei Betroffenen sind das 17-OH-Progesteron erhöht und der ACTH-Stimulationstest in der Regel auffällig. Frauen mit late-onset-AGS sind subfertil. Behandlungsoptionen stehen bei Bedarf zur Verfügung. Frauen mit late-onset-AGS haben ein erhöhtes Risiko für Nachkommen mit klassischem AGS, zu Abklärung sollte in diesem Fall der Partner ebenfalls untersucht werden.

Zu Ihrer Information

Die humangenetische Diagnostik und Beratung geht nicht zu Lasten Ihres Laborbudgets (Ausnahmeziffer 32010). Sie finden das gesamte humangenetische Leistungsspektrum, die Einwilligungserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) und die Anforderungsbögen auf unserer Webseite unter www.labor-lademannbogen.de.

Zu einer humangenetischen Beratung der Patienten sind wir bei Bedarf gerne bereit.

Ihre Ansprechpartner

Dr. med. F. Stellmer
FÄ für Humangenetik
Tel.: (040) 538 05-853

PD Dr. J. Jenderny
Fachhumangenetikerin
Tel.: (040) 538 05-810

L. Kochhan
Molekulargenetik
Tel.: (040) 538 05-156

Dr. R. Achmann
Molekulargenetik
Tel.: (040) 538 05-852

Humangenetische Beratung nach Vereinbarung unter:
Tel.: (040) 538 05-853
Mail: genetische-beratung@labor-lademannbogen.de



LABOR LADEMANNBOGEN
MEDIZINISCHE EXPERTISE