

Genetische Diagnostik bei ungewollter Kinderlosigkeit

Rolf-Dieter Wegner¹, Matthias Bloechle²

¹ Zentrum für Pränataldiagnostik, Kudamm 199 und Institut für Humangenetik, Charité Campus Virchow, Berlin

² Kinderwunschzentrum an der Gedächtniskirche, Berlin

Reviewer: Moritz Meins, Göttingen und Lutz Pfeiffer, Berlin

Zusammenfassung

Genetische Veränderungen sind häufig Ursache ungewollter Kinderlosigkeit. Bei Infertilität oder Subfertilität eines Paares sind eine genetische Beratung und meist eine Chromosomenanalyse der Partner indiziert. Eine molekulargenetische Diagnostik sollte bei einem unauffälligen Karyotyp abhängig von den klinischen Befunden veranlasst werden. Bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz (vOI) ist eine Diagnostik des FMR1-Gens indiziert, bei polyzystischen Ovarien und anderen Symptomen eines Late-onset-AGS eine Analyse des CYP21A2-Gens. Bei Azoospermie oder Oligozoospermie sollte abhängig von den Vorbefunden, z. B. aus Spermatogramm und klinischer Diagnostik, eine Analyse des CFTR-Gens und der AZF-Region auf dem Y-Chromosom durchgeführt werden. Eine Diagnostik erfordert nach dem zukünftigen Gendiagnostikgesetz immer eine ausführliche Beratung des Patienten vor der Untersuchung. Eine genetische Beratung muss zur Mitteilung eines pathologischen Befundes angeboten werden. Es gibt eine Vielzahl von seltenen, genetisch bedingten Ursachen einer Infertilität, die am ehesten im Rahmen einer humangenetischen Beratung und einer klinisch-genetischen Diagnostik erkannt werden können.

Einleitung

Die Prävalenz von Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit über einen Zeitraum von zwölf Monaten liegt weltweit zwischen 3,5 und 16,7 % mit einem Median bei etwa 9 %. Für die Bundesrepublik Deutschland zeigen Daten aus dem Jahr 2001 eine Prävalenz zwischen 5 und 9 % mit deutlichem Unterschied zwischen alten und neuen Bundesländern. Etwa 3 % der Partnerschaften bleiben dauerhaft kinderlos.

Die Ursachen der ungewollten Kinderlosigkeit liegen nach Daten des statistischen Bundesamtes bei einer Klientel von Patienten mit Kinderwunschbehandlung zu etwa 11 % beim Mann, zu 24 % bei der Frau, zu 40 % bei beiden Partnern und zu 25 % sind sie idiopathisch. Die Diagnose genetisch bedingter Ursachen ist von besonderer Wichtigkeit, da sie nicht nur von therapeutischer und präventiver Bedeutung für den Patienten selbst, sondern auch hochrelevant für die Nachkommen sein können, wie etwa im Fall von Mutationen des FMR1-Gens. Zu den genetischen

Faktoren zählen Chromosomenaberrationen, einzelne Genmutationen und monogene oder multifaktorielle Syndrome und Erkrankungen.

Die Einleitung diagnostischer Schritte bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit erfolgt im Allgemeinen durch Gynäkologen, andrologisch tätige Urologen und Dermatologen oder Humangenetiker. Die Therapie erfolgt in der Mehrzahl der Paare in reproduktionsmedizinisch spezialisierten Zentren, da die medizinische Behandlung der Kinderlosigkeit in mehr als 50 % zu einer assistierten Reproduktion führt.

Der vorliegende Beitrag stellt sowohl die häufigeren genetischen Veränderungen als auch die genetische Diagnostik bei ungewollter Kinderlosigkeit vor. Eine Unterteilung in vier Abschnitte erscheint sinnvoll: Grundsätzliches zur genetischen Diagnostik, Diagnostik der Frau, Diagnostik des Mannes und Diagnostik bei Fehlgeburten. Die genetische Diagnostik ist in der Regel ein Teilaspekt eines umfassenden Diagnostikprozesses, darum sind Vorschläge und Regelungen zu Letzterem sowie zu gesetzlichen Grundlagen im folgenden Kapitel enthalten. Zur Klärung von Begriffen folgt noch ein kurzes Kapitel über Definitionen.

Auf Aspekte der Präimplantationsdiagnostik wird nicht eingegangen.

Empfehlungen, Leitlinien, Richtlinien und Gesetz

In zahlreichen Publikationen zur Diagnostik und Therapie bei Paaren mit Fertilitätsproblemen (The ESHRE Capri Workshop Group 2000; Jantke 2005), bei Fertilitätsproblemen des Mannes (Ochsendorf et al. 2002; Jungwirth u. Dunzinger 2003), bei Fertilitätsproblemen der Frau (ESHRE Capri Workshop Group 2008) und bei Spontanaborten (Wieacker et al. 2005; Steck 2006; DGGG 2008) wird übereinstimmend eine genetische Diagnostik nach entsprechender Beratung bei ungeklärten Infertilitätsproblemen empfohlen oder gefordert. Die Richtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion (2006) fordert unter anderem eine genetische Beratung bei Fertilitätsstörungen und bei habituellen Fehl- und Totgeburten. Im Rahmen dieser Beratung mit Erhebung der genauen Familienanamnese, ggf. verbunden mit einer klinisch-genetischen Untersuchung, soll abgeklärt werden, ob und welche weitere genetische Diagnostik dem Paar zu empfehlen ist. Die Mitteilung eines pathologischen Befundes muss immer in einem persönlichen Gespräch erfolgen.

Detaillierte Angaben zur Diagnostik einzelner genetischer Faktoren sind von der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) oder von Spezialistengruppen erstellt und liegen für das CFTR-Gen (Ludwig et al. 2004; GfH 2009a; Els Dequeker et al. 2009), das FMR1-Gen (GfH 2009b; Joint SOGC-CCMG Meeting 2008) und Y-chromosomale Deletionen (Ludwig et al. 2004; Simoni et al. 2004; GfH 2007) vor.

Demnächst wird das vom Deutschen Bundestag verabschiedete »Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen«, kurz Gendiagnostikgesetz, in Kraft treten. Dieses fordert vor jeder genetischen Diagnostik eine umfassende ärztliche Beratung mit Dokumentation und schriftlicher Einwilligung des Patienten. Bei einem normalen Untersuchungsergebnis soll, bei einem pathologischer Befund muss dann eine genetische Beratung angeboten werden. Höhere Anforderungen werden bei Durchführung einer prädiktiven Diagnostik gestellt. Hier ist die Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik oder einen Arzt mit entsprechender Ausbildung verpflichtend.

Definitionen

In der vorliegenden Arbeit wird Infertilität/Subfertilität definiert als unerfüllter Kinderwunsch über einen Zeitraum von einem Jahr trotz explizitem Willen und regelmäßigem, ungeschützten Sexualverkehr des Paares. Im Gegensatz zu den WHO-Kriterien, die einen Zeitraum von zwei Jahren ansetzen, wird aus praktischen Gründen – Zeitdruck durch zunehmendes Patientinnenalter – der Zeitraum von einem Jahr zunehmend favorisiert.

Der Begriff Subfertilität wird in der vorliegenden Arbeit verwendet, wenn noch Aussicht auf eine natürliche Konzeption und Geburt eines Kindes besteht, z. B. bei einer Patientin mit Aborten oder bei einem Patienten mit Oligozoospermie. Infertilität liegt vor, wenn eine Schwangerschaft nur durch reproduktionsmedizinische Maßnahmen erfolgen kann, oder der Patient absolut zeugungsunfähig ist.

Grundsätzliches zur genetischen Diagnostik

Tabelle 1: Verschiedene methodische Zugänge genetischer Analysen mit entsprechendem Auflösungsvermögen in der Routinediagnostik und Einsatzmöglichkeit eines Lichtmikroskops

Genetische Analyse	Lichtmikroskopisch erkennbare Aberrationen	Auflösung (DNA-Basenpaare)
Zytogenetisch	ja	≥ 5 mb
Molekular-zytogenetisch	ja, indirekte Diagnostik (Fluoreszenzmikroskop)	≥ 1 kb
Molekular	nein	≥ 1 bp

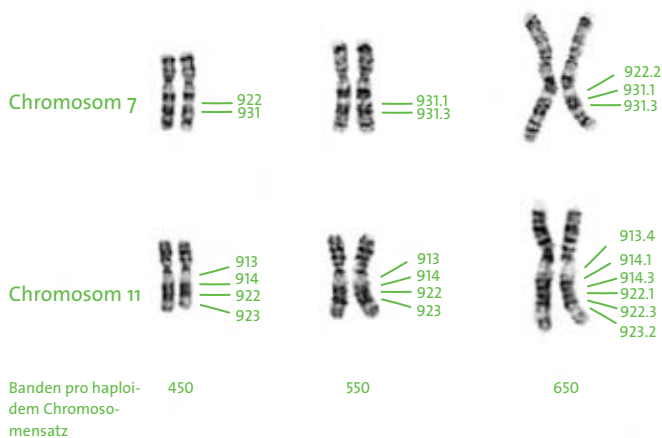


Abbildung 1: G-Bandenfärbung (GTG-Banden) der Chromosomenpaare 7 und 11 mit Darstellung einer zunehmenden Bandenauflösung

Genetische Diagnostik erfolgt abhängig von der Fragestellung durch einen oder mehrere der drei folgenden methodischen Zugänge: durch eine Chromosomenanalyse, durch eine molekular-zytogenetische Diagnostik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH) bzw. durch eine molekulare Analyse der DNA (Tab. 1). Eine Chromosomenanalyse erlaubt dabei eine Übersicht über alle Chromosomen, die vollkommen ausreichend ist für die Bestimmung von Aneuploidien. Als Aneuploidien werden zahlenmäßige Abweichungen vom üblichen Chromosomensatz mit 46 Chromosomen bezeichnet, wie z. B. das Klinefelter-Syndrom oder das Turner-Syndrom. Auch die überwiegende Zahl an Chromosomenumbauten, wie z. B. Translokationen, eine häufige Ursache von Aborten, ist erkennbar. Die Aussagekraft hinsichtlich struktureller Aberrationen ist aber begrenzt durch die mikroskopische Auflösung; ein Qualitätsmerkmal ist dabei die Anzahl der chromosomalen Banden pro haploiden Chromosomensatz (Abb. 1). Die zytogenetischen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) fordern z. B. für die Chromosomenanalyse von Paaren mit Aborten eine hohe Bandenauflösung von mindestens 550 Banden pro haploiden Chromosomensatz, eine Angabe, die auch im Befund aufgeführt sein sollte. Eine höhere Auflösung, die bereits im submikroskopischen Bereich liegt, ermöglicht eine molekular-zytogenetische Diagnostik. Diese Technik wird im Rahmen der Fertilitätsdiagnostik eher selten eingesetzt, z.B. zur genaueren Charakterisierung von Translokationschromosomen oder zur weitergehenden Charakterisierung Y-chromosomaler Aberrationen.

Eine hochauflösende Diagnostik wird zum Nachweis von Genmutationen, wie etwa Deletionen in der Azoospermiefaktor(AZF)-Region oder Mutationen des FMR1-Gens erforderlich.

Es gibt allein annähernd 300 bekannte Genmutationen, darunter 70 Syndrome, die zu reproduktiven Problemen führen. Daher ist es verständlich, dass in der vorliegenden Arbeit nur auf die häufigsten genetischen Ursachen eingegangen werden kann.

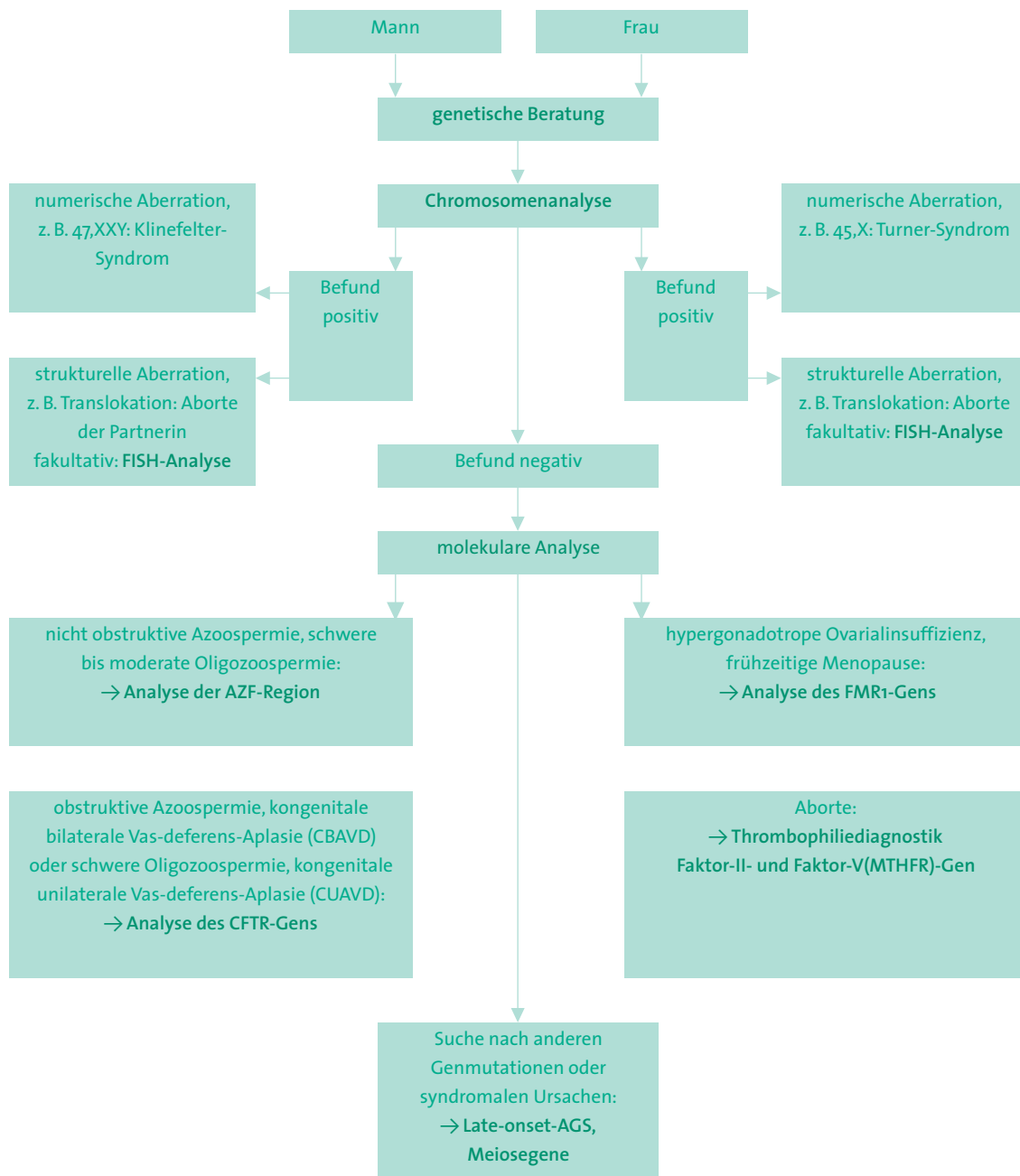


Abbildung 2: Ablauf einer genetischen Diagnostik bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit

Der Ablauf einer üblichen genetischen Diagnostik ist in Abbildung 2 aufgeführt.

Mehrere wissenschaftliche Studien haben übereinstimmend gezeigt, dass bei infertilen Paaren unabhängig von der Ursache der Infertilität eine erhöhte Frequenz von Chromosomenanomalien in beiden Partnern auftritt. Die genetische Diagnostik sollte daher immer mit einer klassischen Chromosomenanalyse beginnen. Hierzu wird eine mit Heparin verdünnte Vollblutprobe von mindestens 2 ml benötigt. Für fakultative molekulargenetische Analysen ist eine mit EDTA versetzte Vollblutprobe (mind. 5 ml) erforderlich.

Genetische Diagnostik der Frau

In dem Kollektiv infertiler Paare liegt die Frequenz von Chromosomenstörungen bei der Frau bei 3,3–9,8%. Bei einem unauffälligen Karyotyp sollten weitergehende molekulargenetische Analysen in Betracht gezogen werden, die insbesondere auf die Diagnostik des FMR1-Gens bei vOI bzw. des CYP21A2-Gens bei polyzystischen Ovarien und/oder anderen Symptomen der spätmanifestierenden 21-Hydroxylasedefizienz (Late-onset-AGS) abzielen.

Eine genetische Beratung mit klinisch-genetischer Diagnostik ist nach dem zukünftigen Gendiagnostikgesetz in bestimmten Fällen bereits vor der Untersuchung vorzusehen, um die komplexen Informationen zum Hintergrund dieser Untersuchungen und zu den möglichen Folgen für Träger und eventuell betroffenen Familienangehörigen umfassend zu übermitteln. Ein hochrelevantes Beispiel dafür ist das Risiko des Auftretens einer spätmanifestierenden neurodegenerativen Erkrankung in Trägerinnen einer fra(X)-Prämutation (s. Molekulargenetische Diagnostik). Die Patientin wird wegen ihrer Subfertilität vorstellig, bei der genetischen Untersuchung handelt es sich aber gleichzeitig auch um eine prädiktive Diagnostik, die unter Facharztvorbehalt steht. Somit ist eine Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik oder einen Arzt mit vergleichbarer Qualifikation zwingend erforderlich. Zeitgleich mit der Erhebung der Familienanamnese kann eine Beurteilung zum Vorliegen syndromaler genetisch bedingter Erkrankungen bzw. multifaktorieller Merkmale erfolgen.

Chromosomenanalysen

Aneuploidien

Turner-Syndrom

Eine häufige Chromosomenanomalie im weiblichen Geschlecht ist der Karyotyp $45,X$, der zum Turner-Syndrom führt. Die Frequenz unter weiblichen Neugeborenen beträgt $1 : 2500$. Eine Reihe von Trägerinnen dieser Chromosomenkonstitution wird erst in den ersten Schuljahren allein aufgrund eines Minderwuchses diagnostiziert, andere noch später durch das Vorliegen einer ovariellen Infertilität mit primärer Amenorrhö. Die Intelligenz der Patientinnen liegt im Normbereich.

Ein wichtiger Aspekt für Prognose und Therapie ist das Vorliegen von Mosaiken. Ein Mosaik wird definiert als das Vorliegen von mindestens zwei Zelllinien mit unterschiedlichen Karyotypen, die auseinander hervorgegangen sind. Bemerkenswert ist die hohe Häufigkeit von Mosaiken beim Turner-Syndrom mit etwa 50 %. So können neben der $45,X$ -Zelllinie auch Zelllinien mit strukturellen Aberrationen des X-Chromosoms (39 %) oder Y-Chromosoms (6 %) oder numerischen Aberrationen (7 %) vorkommen. Bei einigen Mosaikkonstitutionen, z. B. $\text{mos } 45,X/46,XX$, kann es durchaus zur Keimzellbildung kommen, sodass eine normale oder nur eingeschränkte Fertilität vorliegt. Liegt eine frühe Erkennung dieser Chromosomenkonstitution vor, so sollte auf das erhöhte Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz hingewiesen und ggf. bei Kinderwunsch der Vorteil einer frühen Realisierung betont werden. Für Schwangere mit Turner-Syndrom oder -Mosaik besteht eine empirisch ermittelte Wahrscheinlichkeit von maximal 15 % für Nachkommen mit X-Monosomie.

Ein Mosaik $\text{mos } 45,X/46,XY$ ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Gonadoblastome, und das Problem einer Gonadektomie ist zu diskutieren.

Triple-X-Karyotyp

Der $47,XXX$ -Karyotyp hat eine Inzidenz von etwa $1 : 1000$. Zwei Drittel der Trägerinnen dieser Chromosomenkonstitution sind klinisch vollkommen unauffällig. Ein Drittel weist Lernprobleme und psychotische Störungen auf. Eine vOI mit der Folge einer Infertilität ist für die Trägerinnen dieser Chromosomenveränderung beschrieben. Für Frauen mit XXX -Karyotyp wird ein zusätzliches Risiko für Nachkommen mit X-Chromosomen Aneuploidien von $< 1\%$ angegeben.

Strukturelle Veränderungen

Zu den strukturellen Aberrationen werden Translokationen, Deletionen und Duplikationen gezählt. Die häufigste strukturelle Aberration ist die Translokation, die in balancierte (nur Umverlagerung von genetischem Material) und unbalancierte Translokation (die Umverlagerung führt letztendlich zu einem Verlust bzw. Überschuss von genetischem Material) unterschieden wird. Die balancierte Translokation unter Beteiligung zweier Autosomen tritt mit einer Inzidenz von $3,35\%$ unter Neugeborenen auf. Man unterscheidet dabei zwischen:

1. Robertson'scher Translokation, bei der die Fusion zweier akrozentrischer Chromosomen vorliegt mit einer Inzidenz von $1,35\%$ (Abb. 3) und
2. klassischen balancierten Translokationen mit einer Inzidenz von $2,0\%$ (Abb. 4).

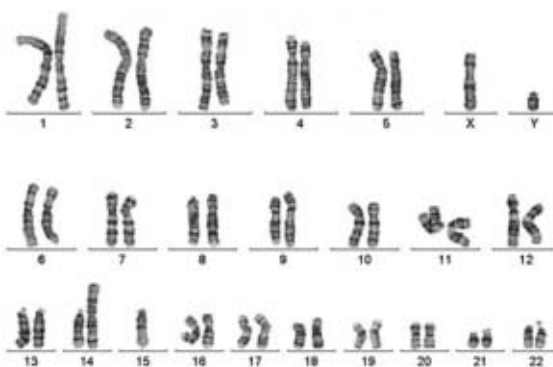


Abbildung 3: Karyogramm eines Mannes mit balancierter Robertson'scher Translokation zwischen den Chromosomen 14 und 15: $46,XY,rob(14;15)$

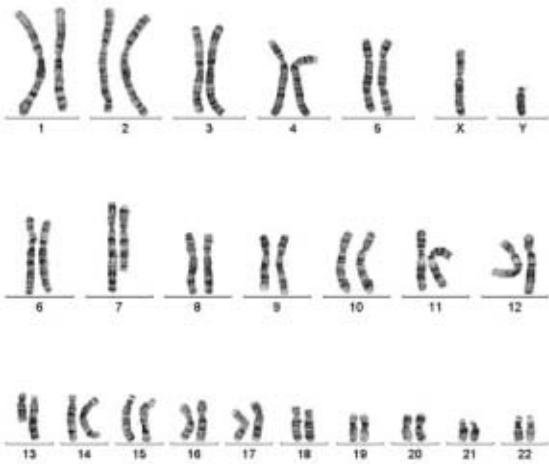


Abbildung 4: Karyogramm eines Mannes mit balancierter Translokation zwischen den Chromosomen 7 und 13: 46,XY,t(7;13)(q36;q14.3)

Balancierte Translokationen sind vermehrt in Patientenkollektiven mit Infertilität bzw. Subfertilität anzutreffen. Die Ursache sind Störungen der Meiose. Bei balancierten Translokationen ist offensichtlich die erforderliche Paarung homologer Chromosomensegmente durch die damit notwendige Bildung von Quadrivalenten häufig beeinträchtigt. Die Folge kann eine Arretierung der Keimzellbildung sein. Translokationen sind im Kollektiv von Frauen mit Fertilitätsproblemen geringer als in dem von Männern.

Translokationen führen generell vermehrt zu chromosomal unbalancierten Keimzellen und als Folge zu Aborten (s. unten).

Strukturelle Aberrationen unter Beteiligung eines X-Chromosoms bedingen ein erhöhtes Risiko für eine vOI oder Infertilität.

Der Verlust (Deletion) des kurzen Armes eines X-Chromosoms führt zum typischen Bild des Turner-Syndroms. Der chromosomale Befund kann dabei dem einfachen Verlust des kurzen Armes (Monosomie Xp) oder Teilen davon entsprechen oder dem Vorliegen einer Monosomie Xp und Trisomie Xq aufgrund der Verschmelzung zweier langer Arme des X-Chromosoms unter Verlust der kurzen Arme (Isochromosom Xq).

Molekulargenetische Diagnostik

FMR1-Gen (Fragile X mental retardation 1)

Mutationen im FMR1-Gen im langen Arm des X-Chromosoms (Xq27.3) werden unterschieden in Vollmutationen, in Prämutationen und in intermediäre Allele. Eine Vollmutation im männlichen Geschlecht führt zum Fragilen-X-Syndrom [fra(X)-Syndrom] mit mentaler Retardierung neben anderen Symptomen. Im weiblichen Geschlecht besteht ein erhöhtes Risiko für Lernbehinderung oder leichter geistiger Behinderung. Eine Prämutation im weiblichen Geschlecht ist korreliert mit Infertilität, aber auch mit einem Risiko für eine spätmanifestierende progressive neurodegenerative Erkrankung.

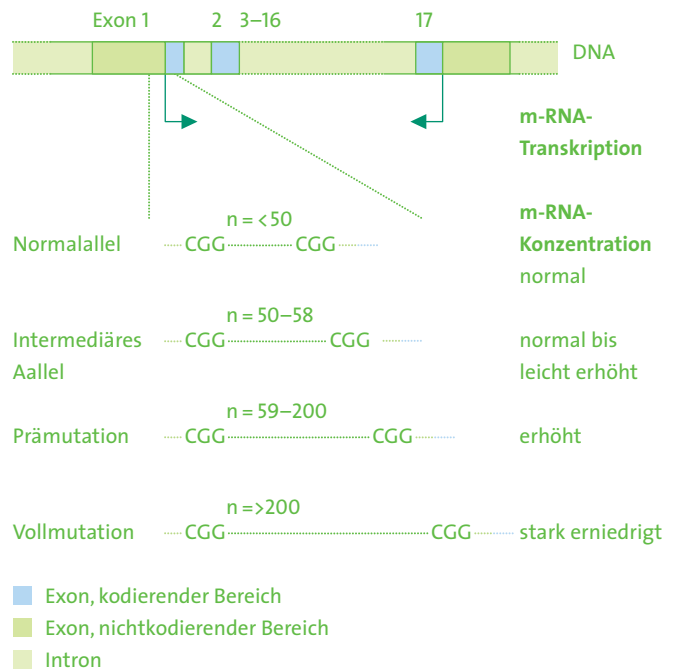


Abbildung 5: Aufbau des FMR1-Gens mit Darstellung des Ablesebereiches (m-RNA-Transkription) sowie der unterschiedlichen CGG-Repeats mit ihren Auswirkungen auf die Transkriptionsrate

Die typische FMR1-Mutation besteht in einer vielfachen, tandemartigen Vermehrung (Expansion) des Trinukleotids CGG (CGG-Repeat) in der nichttranslatierten Region des ersten Exons (Abb. 5). Ein Normalallel enthält 5–49 CGG-Repeats, ein intermediäres Allel 50–58, ein Allel mit Prämutation 59–200 und eine Vollmutation > 200. Ein intermediäres Allel weist eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine Expansion (~ 6,6 %) auf, eine Expansion zur Vollmutation wurde bisher nicht gesehen. Eine Vollmutation entsteht bei der Weitergabe einer Prämutation durch Verlängerung der CGG-Repeats allein bei mütterlicher Vererbung. Eine Vollmutation führt zur Modifikation (Hypermethylierung) der umliegenden DNA-Region mit mehr oder weniger kompletter Inhibition der Transkription und damit fehlendem Genprodukt. Dagegen ruft eine Prämutation eine Überexpression des Gens hervor.

Während die Prävalenz von Vollmutationen eher niedrig ist mit 1 : 8 000 Frauen, liegt die Rate an Prämutationen in verschiedenen geografischen Regionen bei 1 : 75 bis 1 : 152. Bei 0,8–7,5 % der Patientinnen mit sporadischer vOI liegt eine Prämutation vor, bei familiärer vOI liegt die Rate bei 13 %. In einer weiteren Studie beträgt die Prävalenz der Prämutation 13–26 %. Im Durchschnitt erfolgt bei den Patientinnen ein um fünf Jahre früherer Eintritt in die Menopause verglichen mit der Normalbevölkerung. Die kognitiven Fähigkeiten entsprechen denen der Kontrollkollektive. Hervorzuheben ist, dass Trägerinnen einer Prämutation ein hohes Risiko für männliche Nachkommen mit mentaler Retardierung [fra(X)-Syndrom] und ein erhöhtes Risiko für weibliche Nachkommen mit Lernbehinderung oder leichter geistiger Behinderung tragen.

Frauen mit Fertilitätsproblemen und erhöhten FSH-Werten vor dem 40. Lebensjahr oder mit vOI/Menopause bei zwei Familienmitgliedern sollte bei unauffälligem Chromosomensatz eine genetische Beratung und molekulargenetische Diagnostik des FMR1-Gens empfohlen werden.

21-Hydroxylasedefizienz (CYP21A2-Gen) – adrenogenitales Syndrom (AGS)

21-Hydroxylasedefizienz kann eine monogene Ursache für Infertilität sein und führt bei der Frau häufig zum Syndrom der polyzystischen Ovarien. Etwa 95 % aller Fälle mit AGS sind auf einen autosomal rezessiv vererbten 21-Hydroxylasemangel aufgrund von Mutationen im CYP21A2-Gen auf dem Chromosom 6 zurückzuführen. Es wird unterschieden zwischen der klassischen, schweren Form (zwei schwere Mutationen) und der nichtklassischen Form – auch als Late-onset-AGS bezeichnet. Letztere weist entweder zwei leichte Mutationen auf oder eine Compoundheterozygotie (zwei verschiedenartig mutierte Allele an einem Genlocus) mit einer leichten und einer schweren Mutation. Die Prävalenz der klassischen Form wird mit 1 : 10 000 bis 1 : 15 000 angegeben. Das Late-onset-AGS mit in der Regel > 20 % Enzymaktivität weist eine Häufigkeit von 1 : 1 000 auf.

Im Zusammenhang mit Subfertilität/Infertilität der Frau tritt das Late-onset-AGS in den Vordergrund, da die klassischen Formen bereits früh im Kindes- oder Säuglingsalter (Neugeborenenenscreening in Deutschland) diagnostiziert werden. Neben polyzystischen Ovarien sind Störungen im Menstruationszyklus, sekundäre Amenorrhö oder Oligomenorrhö, Hirsutismus und Akne sowie erhöhten DHEAS- und 17-OH-Progesteron-Blutwerte in der folliculären Phase des Zyklus typische Symptome eines spätmanifestierenden AGS. Bei Verdacht sollte eine molekulare Diagnostik zum Ausschluss oder Nachweis von Mutationen im CYP21A2-Gen durchgeführt werden.

Bei Nachweis einer homozygoten Mutation oder einer Compoundheterozygotie sollte unbedingt der Partner untersucht werden, da die Heterozygotenfrequenz in Zentraleuropa bei 1 : 50 liegt, also die Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit zwei mutierten Allelen 1 % beträgt.

Weitere Mutationen und Syndrome

Es gibt eine Reihe weiterer genetischer Veränderungen, die ursächlich mit syndromaler oder nicht syndromaler Ovarialinsuffizienz, XX-Gonadendysgenese oder anderen Fertilitätsproblemen in Verbindung stehen. So führen z. B. Mutationen im WT1-Gen zum Denys-Drash-Syndrom mit zusätzlichen Nierenfehlbildungen. Bei unauffälliger Zytogenetik ist eine Vorstellung und Diagnostik dieser Patienten im Rahmen einer genetischen Beratung indiziert.

Genetische Diagnostik des Mannes

Im Kollektiv infertiler Männern werden in ca. 30 % der Patienten genetisch bedingte Faktoren als ursächlich angenommen, wobei nur ein Teil ätiologisch abgeklärt werden kann. Die Frequenz von Chromosomenstörungen liegt dabei um etwa den Faktor 10–15 höher im Vergleich zur Normalbevölkerung. Klar erkennbar ist eine Korrelation zwischen Spermienzahl und Rate an Chromosomenaberrationen. So wird eine Prävalenz der Chromosomenanomalien von 1,7–3,5 % bei Männern mit ≤ 20 Millionen Spermien/ml gefunden, von etwa 6,5 % bei ≤ 10 Millionen/ml und von 8 % bei ≤ 1 Millionen/ml. Es ist aber nicht angebracht, eine bestimmte Spermienzahl als Grenzwert zur Indikation einer zytogenetischen Analyse heranzuziehen, da auch bei subfertilen Männern mit Spermienzahlen von > 50 Millionen/ml eine erhöhte Rate an Chromosomenaberrationen gefunden wird.

Molekulargenetische Untersuchungen belegen bei Männern mit Oligozoo- oder Azoospermie eine erhöhte Frequenz an Deletionen im langen Arm des Y-Chromosoms (Yq11.21–23) sowie an spezifischen Mutationen im CFTR-Gen.

Chromosomenanalysen

Aneuploidien

Im männlichen Geschlecht ist die häufigste Aneuploidie das Klinefelter-Syndrom mit dem Karyotyp 47,XXY. Die Häufigkeit liegt zwischen 1 : 600 und 1 : 800 bei männlichen Neugeborenen. Leitsymptome sind geringes Testesvolumen, hypergonadotroper Hypogonadismus und Azoospermie. Die Chromosomenanomalie ist nicht mit einer geistigen Behinderung assoziiert, Verhaltensauffälligkeiten liegen gehäuft vor. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Brustkrebs. Eine Hormonsubstitution ist indiziert.

Bemerkenswert ist eine große klinische Variabilität, so werden nach Schätzungen von Abramsky und Chapple (1997) ca. 74 % der Männer mit XXY-Karyotyp zeitlebens nicht diagnostiziert.

Nachkommen von XXY-Männern durch ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) nach TESE (testikuläre Spermienextraktion) sind beschrieben, es besteht ein geringfügig erhöhtes Risiko für gonosomale Aberrationen.

Zytogenetisch zu unterscheiden sind Klinefelter-Syndrom-Mosaik, z. B. mit den Karyotypen $\text{mos } 47, \text{XXY}/46, \text{XY}$ oder $\text{mos } 47, \text{XXY}/45, \text{X}$. Die klinischen Manifestationen des erstgenannten Mosaiks sind verglichen mit denen eines reinen XXY-Karyotyps meist abgeschwächt, so ist eine Spermiogenese bei einigen Trägern beschrieben. Träger von Mosaiken mit männlichen und weiblichen Chromosomensätzen und dysgenetischen Gonaden weisen ein erhöhtes Risiko für Gonadoblastome auf.

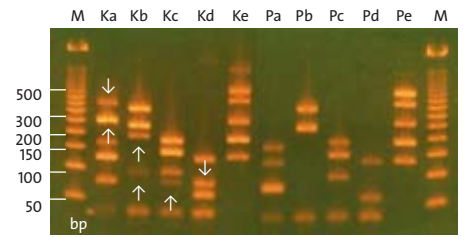
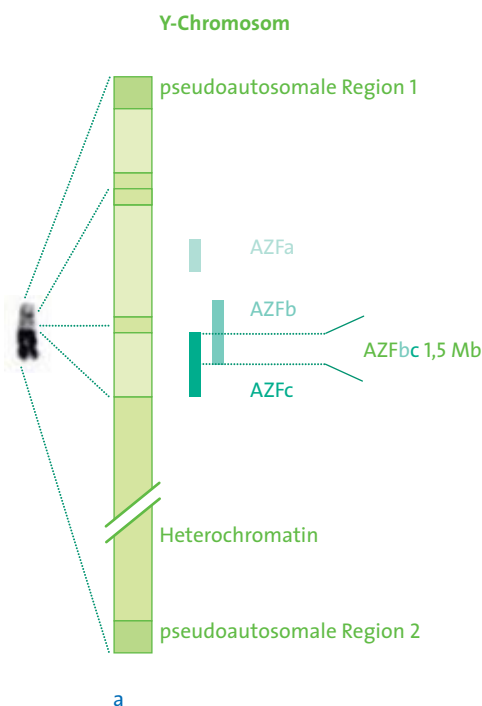
Als Klinefelter-Syndrom-Varianten werden Chromosomensätze wie z. B. $48, \text{XXYY}$ oder $48, \text{XXXYY}$ angesehen. Meist liegen schwere klinische Manifestationen mit Azoospermie, mentaler Retardierung und Verhaltensproblemen vor.

Strukturelle Chromosomenaberrationen

Balancierte autosomale Translokationen sind die häufigsten strukturellen Chromosomenaberration (s. oben). Klinisch relevante Deletionen des Y-Chromosoms, der XX-Karyotyp des Mannes, ein Isochromosom Y oder ein zusätzliches Markerchromosom gehören zu den selteneren strukturellen Chromosomenaberrationen bei Infertilität.

Molekulargenetische Diagnostik

Azoospermiefaktor



b

Abbildung 6:

- a: Y-Chromosom nach C-Bandenfärbung (CBG-Banden) sowie schematische Darstellung des Y-Chromosoms mit Lage der AZF-Intervalle a, b und c
- b: Analyse der AZF-Region des Y-Chromosoms zum Nachweis der Präsenz/des Fehlens von 20 ausgesuchten Bereichen mittels PCR-basiertem Verfahren (Fa. Promega). Es werden 5 PCRs (Multiplex Master Mix) jeweils simultan durchgeführt, um die gesamte AZF-Region abzudecken. Es wurde eine Amplifikation der genomischen DNA des Patienten (Pa bis Pe) sowie eines normalen Mannes (Positivkontrolle Ka bis Ke) für jedes der fünf Multiplex-Master-Mix-Sets durchgeführt. Der Patient weist eine Deletion der AZFc-Region und der distalen AZFb/c-Region auf. Die deletierten Banden sind in der Positivkontrolle mit einem Pfeil markiert. Spur M: Marker-DNA zur Bestimmung der Größe der Fragmente.

Bei Patienten mit nicht obstruktiver Azoospermie oder Oligozoospermie finden sich gehäuft Deletionen im Bereich des langen Armes des Y-Chromosoms in der Region Yq11.-21–23. In dieser Region sind Gene in hoher Dichte und komplexer Anordnung enthalten, die für den Ablauf einer normalen Meiose notwendig sind. Diese Region wird als Azoospermiefaktor (AZF)-Region bezeichnet und in drei Intervalle AZFa, AZFb und AZFc unterteilt (Abb. 6). Neuere Daten belegen einen Überlappungsbereich von AZFb und c. Die Deletionen entstehen durch Rekombination zwischen palindromischen Sequenzen, die in unterschiedlichen Segmenten der AZF-Region vorliegen.

Deletionen von AZFa resultieren im Allgemeinen in einem Sertoli-cell-only-Syndrom (SCOS), also in einer Azoospermie mit komplettem Verlust von Keimzellen in den Testes. Damit ist eine TESE (testikuläre Spermienextraktion) zur Kinderwunschbehandlung nicht möglich. Deletionen von AZFb führen zu einem Meiosearrest im Spermatozytenstadium. AZFc-Deletionen zeigen eine breite klinische Variabilität von Oligozoospermie mit allen Meiosestadien bis hin zum SCOS. Deletionen im AZFc-Bereich als alleinige Ursache der Infertilität bieten die größte Chance den Kinderwunsch mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) nach TESE zu erfüllen. Männer mit AZF-Deletionen und erfolgreicher TESE weisen nach assistierten Reproduktionstechniken (ART) eine normale Befruchtungs- und Schwangerschaftsrate auf. Das Risiko angeborener Fehlbildungen ist in den Nachkommen nicht erhöht. Allerdings sind bei männlichen Nachkommen Fertilitätsprobleme zu erwarten.

Die Prävalenz von Y-chromosomalen Deletionen wird geschätzt auf 1 : 250 bis 1 : 3 000. Die Prävalenzen aller AZF-Deletionen liegen bei Männern mit nicht obstruktiver Azospermie zwischen 8–20 %, mit schwerer Oligozoospermie zwischen 5,5–10 % und im Kollektiv normaler Männer bei 0,6–3,2 %. Die Häufigkeiten der Deletionen einzelner AZF-Intervalle sind: 59,6 % für AZFc, 15,8 % für AZFb, 4,9 % für AZFa. Die restlichen Deletionen umfassen größere Bereiche mit zwei oder drei Intervallen. In 6 % der infertilen Männer mit Deletionen im Y-Chromosom liegen die Mutationen außerhalb der drei Intervalle.

Die genaue Charakterisierung einer AZF-Deletion hat somit prognostische Bedeutung und nimmt Einfluss auf das therapeutische Vorgehen. Für die Beratung ist wichtig darauf hinzuweisen, dass bei assistierter Reproduktion ein männlicher Nachkomme diese Mutation ererbt und dadurch ebenfalls Fertilitätsprobleme wahrscheinlich sind.

Mutationen im Gen für zystische Fibrose (CFTR-Gen)

Die zystische Fibrose (CF) ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die durch Homozygotie oder Compoundheterozygotie des CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Gens hervorgerufen wird. Bestimmte Mutationen des CFTR-Gens führen zu einer meist bilateralen Vas-deferens-Aplasie (»congenital bilateral aplasia of the vas deferens«, CBAVD) mit oder ohne Manifestation einer CF. Eine isolierte CBAVD aufgrund von CFTR-Genmutationen wird als CF-verwandte Erkrankung (CF-related disease, CF-RD) eingeordnet. CFTR-Genmutationen können auch Ursache einer unilateralen Aplasie des Vas deferens (AVD) mit dann meist schwerer Oligozoospermie (≤ 1 Million Spermien/ml) sein.

Screeningdaten von Patienten mit CBAVD ohne Nierenbeteiligung und ohne CF-Symptomatik zeigen in ca. 10 % der Fälle ein mutiertes CFTR-Allel, während die zweite grundsätzlich zu erwartende Mutation unentdeckt bleibt. In ca. 74 % der Patienten werden zwei mutierte Allele gefunden. In diesen Fällen liegt in 88 % immer eine leichte neben einer schweren Mutation vor, in 12 % tragen beide Allele leichte Mutationen. In Hinblick auf eine eventuelle Pränataldiagnostik ist es sinnvoll, auch die Partnerin auf Mutationen im CFTR-Gen hin zu untersuchen.

Die häufigste Kombination von CFTR-Genmutationen, die zu einer isolierten CBAVD führt, ist DeltaF508 und R117H. In Deutschland tragen ca. 21,5 % aller untersuchter CBAVD-Patienten diese Mutation. In 8,6 % der Patienten liegt die Konstellation F508del/IVS8-5T vor. Das IVS8-5T-Allel, kurz auch (T)5-Allel genannt, stellt eine Besonderheit dar und ist ein gutes Beispiel für die komplexer werdende Genetik auch im Bereich der Infertilität. Daher soll hier kurz darauf eingegangen werden. Die entscheidende Nukleotidsequenz des (T)5-Allels liegt im Intron 8, in der sog. Splice-Acceptor-Site (s. Abb. 7), einer Sequenz die als Schnittstelle zum korrekten Heraustrennen (Splicen) nicht benötigter RNA-Sequenzen (Introns) notwendig ist. An dieser Stelle können

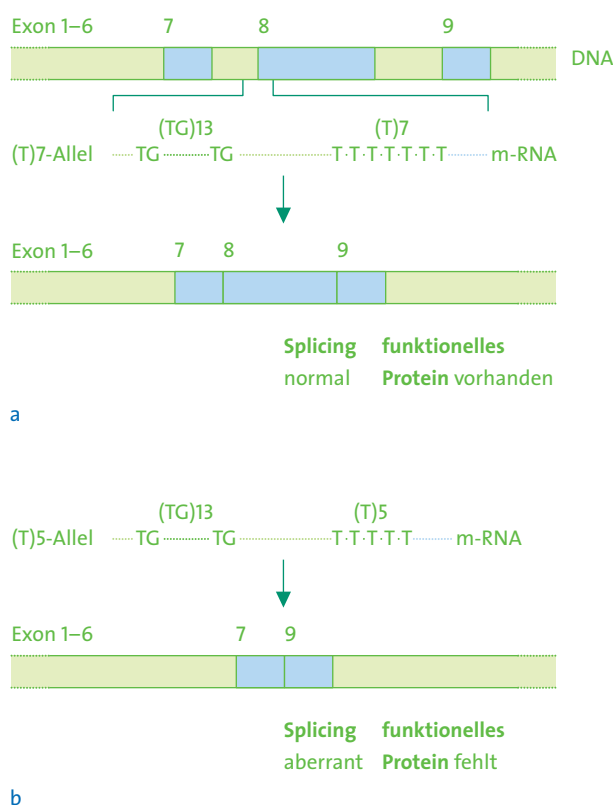


Abbildung 7: Aufbau des CFTR-Gens und Lage der (T)5- bzw. (T)7- und der (TG)13-Varianten. Der Einfluss von zwei Kombinationen der Varianten auf das Splicing der m-RNA ist dargestellt; normales Splicing (a), aberrantes Splicing (b)

Tabelle 2: Einfluss verschiedener Kombinationen der T- und TG-Varianten auf die Proteinmenge sowie die entsprechende klinische Manifestation; VDA: Aplasie des Vas deferens; CF: zystischen Fibrose

TG	T	Proteinmenge	Klinische Symptomatik
(TG)11–15	(T)9	ausreichend	keine
(TG)11–15	(T)7	ausreichend	keine
(TG)11	(T)5	reduziert	VDA
(TG)12	(T)5	reduziert	VDA bis milde CF
(TG)13	(T)5	nicht ausreichend	CF

drei Zustandsformen vorliegen: (T)5-Allel (fünf Thymidin-Nukleotide hintereinander), (T)7-Allel (sieben Thymidin-Nukleotide hintereinander) oder (T)9-Allel (neun Thymidin-Nukleotide hintereinander). Die (T)5-Variante führt dazu, dass das am Ende eines Introns liegende Schnittsignal nicht regelmäßig erkannt wird und dann durch die Nutzung der nächstfolgenden Signalschnittstelle das gesamte

dazwischen liegende Exon 9 (für den Proteinaufbau benötigte RNA-Sequenz) verloren geht. In diesem Fall wird dann kein funktionelles Protein gebildet. Die Menge an funktionellem Protein ist direkt proportional zur Anzahl der Thymidinbausteine. Liegen die Varianten (T)7 und (T)9 vor, so wird das Protein in ausreichender Menge generiert. Anders bei der (T)5-Variante: Es kommt zwar zu einer pathologischen Verminderung der Proteinkonzentration, bemerkenswerterweise aber nur in einem Teil der Fälle, d. h. es liegt keine vollständige Penetranz vor. Ursache dafür ist eine benachbart liegende, weitere Sequenzvariante von TG-Repeats (Wiederholungseinheiten), die einen modellierenden Einfluss auf die Penetranz des (T)5-Allels hat: Je höher die Anzahl ihrer Wiederholungen, umso geringer ist die Splicing-Effizienz (Abb. 7). Es gibt (TG)11-, (TG)12-, (TG)13- und selten (TG)15-Repeats. Je nach Kombination von T- und TG-Varianten kann das Spektrum der klinischen Manifestation von voll ausgeprägter CF [(TG)13(T)5] über isolierte CBAVD [(TG)11(T)5] bis hin zu unauffällig reichen (Tab. 2).

Eine CBAVD oder unilaterale AVD mit schwerer Oligozoospermie bzw. Azoospermie sollte immer Anlass für eine molekulargenetische Analyse des CFTR-Gens sein. Ebenso ein geringes Ejakulatvolumen (< 2 ml) mit pH < 7,2 und verminderte Werte von Fruktose und α -1,4-Glukosidase. Ist eine IVF mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) vorgesehen, ist es sinnvoll, im Hinblick auf eine eventuelle Pränataldiagnostik beide Partner auf Mutationen im CFTR-Gen zu untersuchen.

Weitere Mutationen und Syndrome

Die Prävalenz übergeordneter genetischer Erkrankungen wird mit 1,9 % gegenüber 0,9 % der Kontrollgruppe angegeben.

Die Mehrzahl der Syndrome mit Infertilität führt zu schweren Fehlbildungen und mentaler Retardierung, und die Patienten kommen in der Regel nicht zu einer Familienplanung. Allerdings gibt es auch Syndrome mit einem Spektrum von milden, wenig ausgeprägten oder sich spät manifestierenden Symptomen, bei denen die Infertilität oder Subfertilität im Vordergrund steht. Diese eher weniger bekannten, für eine reproduktionsmedizinische Behandlung aber signifikanten, genetisch bedingten Erkrankungen können am ehesten im Rahmen einer genetischen Beratung mit weiterführenden Untersuchungen diagnostiziert werden.

Beispiel dafür ist das adrenogenitale Syndrom (AGS), das weiter oben bereits im Zusammenhang mit Fertilitätsproblemen der Frau beschrieben wurde. Hier soll nur kurz der klinisch latente adrenale Hyperandrogenismus des Mannes erwähnt werden. Erfolgt bei diesen Patienten keine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden, kommt es in der Folge zu Störungen der Fertilität. Bei den meisten Patienten liegt eine Compoundheterozygotie vor.

Paare mit wiederholten Aborten

Der Begriff wiederholte bzw. habituelle Aborte wird von Gynäkologen und Humangenetikern inhaltlich unterschiedlich verwendet.

Habituelle Aborte wird von der WHO definiert als das Auftreten von drei aufeinanderfolgenden Fehlgeburten. Diese Definition wird im Allgemeinen von Gynäkologen übernommen. In der genetischen Beratung und Diagnostik wird eine Familienanamnese von zwei oder mehr Aborten ohne Berücksichtigung ausgetragener Schwangerschaften als Partnerschaft mit wiederholten Aborten definiert. Nach der jetzigen wissenschaftlichen Literatur liegt in diesem Kollektiv ein Risiko von etwa 3 % für eine balancierte Chromosomenaberration eines Elternteils vor, unabhängig davon, ob ein gesundes Kind geboren wurde oder nicht. Damit sind frühere Empfehlungen, erst nach drei Aborten eine Diagnostik zu empfehlen, obsolet. Ist ein Abort kombiniert mit dem Auftreten einer Totgeburt oder eines fehlgebildeten Kindes mit oder ohne geistiger Behinderung, dann steigt das Risiko für eine balancierte Chromosomenaberration eines Elternteils auf etwa 5,5 %. Liegen aus der Verwandtschaft zusätzlich Hinweise auf Aborte und auf Kinder mit Fehlbildungen vor, so beträgt die Wahrscheinlichkeit, Träger eines Chromosomenumbaus zu sein, etwa 10 %.

Im Folgenden werden nur die wichtigsten genetischen Ursachen von Aborten vorgestellt; eine kurze Übersicht über andere Faktoren wie anatomische, infektiöse, endokrinologische, immunologische und exogene findet sich bei Pildner von Steinburg und Schneider (2009).

Chromosomenanalysen

Bei den Chromosomenumbauten handelt es sich meist um lichtmikroskopisch erkennbare balancierte Translokationen (Abb. 4), seltener um Inversionen oder Insertionen. Diese Chromosomenumbauten sind im Allgemeinen für den Träger selbst völlig ohne Konsequenzen, da kein Verlust von genetischem Material vorliegt. Somit sind Träger balancierter Translokationen nicht durch eine körperliche Untersuchung, sondern nur durch eine Chromosomenanalyse zu erkennen. Demzufolge ist bei Paaren mit zwei oder mehr Fehlgeburten eine Chromosomendiagnostik indiziert.

Patienten mit balanciertem Chromosomenumbau tragen ein hohes Risiko für die Entstehung unbalancierter Gameten, die zu genetisch unbalancierten Embryonen oder Feten führen. Häufige Folge ist ein Abort, aber auch die Geburt eines geistig und/oder körperlich behinderten Kindes ist, insbesondere bei kleinen Translokationssegmenten, nicht ausgeschlossen.

Bei Nachweis eines balancierten Chromosomenumbaus muss eine genetische Familienberatung angeboten und eine invasive pränatale Diagnostik diskutiert werden. In Deutschland ist aus gesetzlichen Gründen bei balancierten Aberrationen nur im weiblichen Geschlecht eine Präimplantationsdiagnostik möglich.

Molekulare Analysen

Angeborene Thrombophilie-Faktoren sind genetische Veränderungen, die zu thromboembolischen Ereignissen und wiederholten Aborten prädisponieren. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Aborten und milder Hyperhomocysteinämie sowie charakteristischen Mutationen im F5(Faktor V)- bzw. F2(Faktor II)-Gen ist eindeutig belegt. Klinisch relevant ist die Faktor-V-Leiden-Mutation (A506G) und die Faktor-II-G20210A-Mutation.

Liegt die Faktor-V-Leiden-Mutation heterozygot bzw. homozygot vor, so besteht ein vier- bis achtfaches bzw. 15–30-faches Risiko für Thrombosen und für das Auftreten von Aborten ein etwa zwei- bis dreifaches bzw. drei- bis fünffaches Risiko bei Heterozygotie bzw. Homozygotie. Die F2-Mutation führt heterozygot bzw. homozygot zu einem zwei- bis vierfachen bzw. zwölffachen Risiko für Thrombosen und einem ca. zweifachen Risiko für das Auftreten von Aborten bei Heterozygotie.

Kontrovers diskutiert werden Effekte des C667T- und des A1298C-Polymorphismus im MTHFR-Gen. Bei Homozygotie für das Allel C677T wurde in verschiedenen Studien sowohl eine leichte als auch eine fehlende Assoziation zu Abortereignissen ermittelt. Die kontroversen Ergebnisse erklären sich durch die komplexen Wechselwirkungen von Thrombophilie-Faktoren untereinander und mit anderen, z. B. Umweltfaktoren, wodurch der genaue Einfluss einzelner Faktoren sich häufig nicht klar bestimmen lässt, da koexistierende genetische und nichtgenetische Thrombophilie-Faktoren eine additive oder sogar supra-additive Wirkung aufweisen können.

Eine Compoundheterozygotie für die C667T- und A1298C-Polymorphismen kann zu einer Hyperhomocysteinämie führen und mit dem Auftreten von Aborten assoziiert sein. Insgesamt ist somit bei Hinweisen aus der Familienanamnese auf eine Thrombophilie oder bei Paaren mit wiederholten Aborten und unauffälligem Chromosomensatz bei der Patientin eine molekulargenetische Analyse von Faktor II und Faktor V indiziert. Ein positiver Befund bei der Analyse der MTHFR-Genpolymorphismen sollte zur Einschätzung der klinischen Relevanz immer mit einer Testung des Homocysteinspiegels assoziiert sein.

Genetische Untersuchung an Abortgewebe

Aborte sind häufig, so endet etwa jede sechste bis siebte nachgewiesene Schwangerschaft in einem Abort. Die weitaus meisten davon ereignen sich im ersten Drittel der Schwangerschaft. Die Ursachen für einen Abort sind vielfältig und können zum Teil nicht oder nur schwer geklärt werden. In Frage kommen mütterliche, immunologische oder fetale Faktoren. Die häufigste Ursache für Fehlgeburten sind Chromosomenstörungen, die in etwa 50–60 % aller Aborte des ersten Trimesters der Schwangerschaft bzw. in 20 % im zweiten Trimester nachgewiesen werden. Diese Chromosomenstörungen sind zumeist Trisomien, die im Allgemeinen durch eine zufällige Chromosomen-

fehlverteilung entstehen. In einigen Publikationen wird nach Nachweis eines Abortes mit Trisomie eine pränatale Diagnostik gefordert, da ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für folgende Schwangerschaften besteht. Diese geringe Risikoerhöhung muss relativ zum Basisrisiko gesehen werden und mag für jüngere Schwangere zutreffen. Bei älteren Schwangeren kommt diesem zusätzlichen Risiko eher eine geringere praktische Bedeutung zu. Deutlich wird dies bei der Prognose für die Geburt eines gesunden Kindes bei zukünftigen Schwangerschaften: Nach Nachweis einer Trisomie im Abortgewebe ist die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines gesunden Kindes deutlich höher verglichen mit der nach einem Abort, dessen Ursache ungeklärt ist (Tab. 3).

Tabelle 3: Abortkaryotyp und Ausgang folgende Schwangerschaft (SS)

Abort-Karyotyp	n	Erfolgreiche folgende SS	Erfolgreiche folgende SS (%)	Signifikanz	Autoren
Normal	71	17	38,0	P = 0,001	*
Pathologisch	60	37	61,7		
Normal	39	16	41,0	OR 3,1 (95 %-KI: 0,85–11,74) **	
Pathologisch	18	12	66,7		

*nach Ogasawara et al. 2000; **nach Carp et al. 2001

Das Vorliegen zytogenetischer Befunde des Abortes führt zu einer genaueren genetischen Beratung und reduziert signifikant die oft schwere psychische Belastung der Patientin. Der Nachweis einer zufälligen Chromosomenveränderung als wahrscheinliche Ursache des Abortereignisses beruhigt die Eltern in der Regel sehr.

Für eine Untersuchung von Abortgewebe muss unbehandeltes Gewebe für eine Anzüchtung von Zellen zur Verfügung stehen. Keinesfalls darf das Gewebe mit Formalin oder Desinfektionsmitteln in Kontakt kommen, da dadurch die Zellen abgetötet werden und nicht mehr proliferieren können.

Abhängig vom Wachstumspotenzial des Gewebes liegen Ergebnisse nach 4–30 Tagen vor. Eine strukturelle Analyse bei numerisch unauffälligem Chromosomensatz ist sinnvoll, aber begrenzt durch die geringe Bandenauflösung von Abortgewebe. Größere bis dahin unentdeckte balancierte Aberrationen eines Elternteils können aber durch die Diagnose eines derivativen oder rekombinanten Chromosoms im Abortgewebe aufgedeckt werden.

Ergebnisse molekular-zytogenetischer (Array-CGH) oder molekulargenetischer Analysen an Abortgewebe sind bereits publiziert. Die Datenlage lässt aber eine verlässliche

Prognose zum Einsatz noch nicht zu, insbesondere auch in Hinblick auf eine Kosten-Nutzen-Abwägung der (noch) relativ teuren Diagnostik.

Fazit

Genetische Untersuchungen bei ungewollter Kinderlosigkeit können zur Klärung der Ursache(n) beitragen. Eine früh im diagnostischen Ablauf verankerte, genetische Beratung vor einer genetischen Diagnostik eines Paares ist zu empfehlen bzw. wird in Zukunft in bestimmten Fällen gesetzlich gefordert. Ausgehend von den Untersuchungsergebnissen sind fakultativ molekulargenetische Analysen indiziert. Eine Untersuchung von Abortgeweben ist aus prognostischer Sicht sinnvoll und von großer Bedeutung bei der psychischen Betreuung der Paare.

Summary

Genetic diagnosis in couples with infertility

Genetic changes are frequent causes of fertility problems. Genetic counselling and in most cases also a chromosome analysis is indicated for infertile or subfertile couples seeking help. In cases of normal karyotypes, molecular diagnostics can be offered depending on the clinical features. Premature ovarian insufficiency might be caused by mutations in the FMR1 gene and polycystic ovaries combined with other symptoms of late onset AGS by mutations in the CYP21A2 gene. In azoospermic or oligospermic males carrying no chromosomal aberration analysis of the CFTR gene and the AZF region is indicated. In Germany, according to the forthcoming «Gendiagnostikgesetz» – a law regulating genetic diagnostics – a thorough counselling in advance to every diagnostic procedure is compulsory. A genetic counselling must be offered in cases of pathological findings. There exist a great number of rare genetic causes of infertility which could be disclosed best in the course of a genetic counselling including a clinical examination.

CME Prakt Fortbild Gynakol Geburtsmed Gynecol Endocrinol 2009; 5(3): 168–181

Keywords

Infertility, genetic diagnostics, abortion, abortion couples

Literaturverzeichnis

- ABRAMSKY L, CHAPPLE J.** 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: Estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997; 17: 363–68.
- BOIVIN J, BUNTING L, COLLINS JA, NYGREN KG.** International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22: 1506–12.
- BUNDESÄRZTEKAMMER:** (Muster-)Richtlinie zur Durchfüh-

rung der assistierten Reproduktion – Novelle 2006. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 1392–403.

CARP H, TODER V, AVIRAM A, DANIELY M, MASHIACH S, BARKAI G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75: 678–82.

JOINT SOGC-CCMG COMMITTEE OPINION: GENETICS COMMITTEE OF THE SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA (SOGC); PRENATAL DIAGNOSIS COMMITTEE OF THE CANADIAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICISTS (CCMG), CHITAYAT D, WYATT PR, WILSON RD, JOHNSON JA, AUDIBERT F, ALLEN V, GAGNON A, LANGLOIS S, BLIGHT C, BROCK JA, DEESILETS V, FARELL SA, GERAGHTY M, NELSON T, NIKKEL SM, SKIDMORE D, SHUGAR A. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 216: 837–841.

CHOI JM, CHUNG P, VEECK L, MIELNIK A, PALERMO GD, SCHLEGEL PN. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2004; 81: 337–41.

DEQUEKER E, STUHRMANN M, MORRIS MA, CASALS T, CASTELLANI C, CLAUSTRES M, CUPPENS H, DES GEORGES M, FEREC C, MACEK M, PIGNATTI PF, SCHEFFER H, SCHWARTZ M, WITT M, SCHWARZ M, GIRODON E. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 51–65.

FERLIN A, ARREDI B, SPELTRA E, CAZZADORE C, SELICE R, GAROLLA A, LENZI A, FORESTA C. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: A 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 762–70.

GFH (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK E. V.). Leitlinie zur Molekulargenetischen Diagnostik der Cystischen Fibrose. *medgen* 2009a; 21: 268–75 (auch unter www.gfhev.de).

GFH (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK E. V.). Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragiles-X und Fragiles-X assoziiertes Tremor/Ataxie Syndrom. *medgen* 2009b; 21: 276–83 (auch unter www.gfhev.de).

HEMPEL M, BUCHHOLZ T. Rare Syndromes Associated with Infertility. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2009; 6: 24–6.

HUGHES V. Geneticists crack the code of infertility. *Nat Med* 2008; 14: 1174.

JANTKE A. Unerfüllter Kinderwunsch: Rationale Diagnostik und Therapie. *CME Prakt Fortb Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* 2005; 1: 14–23.

KIHAILE PE, KISANGA RE, AOKI K, KUMASAKO Y, MISUMI J, UTSUNOMIYA T. Embryo outcome in Y-chromosome microdeletions in infertile males after ICSI. *Mol Reprod Dev* 2004; 68: 176–81.

LUDWIG M, GROMOLL J, HEHR U, WIEACKER P. Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsgenetik der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin: Empfehlung zur genetischen Diagnostik bei Kinderwunschpaaren. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2004; 1: 190–93.

MARKUS S, HEHR U. Genetic counseling and testing prior to assisted reproduction. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2009; 6: 6–10.

MARTIN JR, ARICI A. Fragile X and reproduction. *Curr Opin*

Obstet Gynecol 2008; 20: 216–20.

MESCHEDE D, LEMCKE B, BEHRE HM, DE GEYTER C, NIESCHLAG E, HORST J. Non-reproductive heritable disorders in infertile couples and their first degree relatives. Hum Reprod 2000; 15: 1609–12.

OATES RD, SILBER S, BROWN LG, PAGE DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. Hum Reprod 2002; 17: 2813–24.

OGASAWARA M, AOKI K, OKADA S, SUZUMORI K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. Fertil Steril 2000; 73: 300–4.

PILDNER VON STEINBURG S, SCHNEIDER KTM. Recurrent spontaneous abortions – An update on diagnosis and management. J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6: 11–6.

SIMONI M, BAKKER E, KRAUSZ C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. Int J Androl 2004; 27: 240–9.

STECK T. Sporadische und wiederholte Aborte – Diagnostische Abklärung und Möglichkeiten der Prävention. CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie 2006; 1: 14–24.

TARTAGLIA N, DAVIS S, HENCH A, NIMISHAKAVI S, BEAUREGARD R, REYNOLDS A, FENTON L, ALBRECHT L, ROSS J, VISOOTSAK J, HANSEN R, HAGERMAN R. A new look at XYY syndrome: medical and psychological features. Am J Med Genet A 2008; 146(A): 1509–22.

THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. Optimal use of fertility diagnostic tests and treatments. Hum Reprod Update 2000; 15: 723–32.

THE ESHRE CAPRI WORKSHOP GROUP. Genetic aspects of female reproduction. Hum Reprod Update 2008; 14: 293–307.

VOGT PH. Azoospermia factor (AZF) in Yq11: towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. Reprod Biomed Online 2005; 10: 81–93.

WIEACKER P, GROMOLL J, HEHR U, LUDWIG M. Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Aborten. J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 2: 148–150.

WIEACKER P. Genetic Aspects of Premature Ovarian Failure. J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6: 17–18.

ZHANG Y-X, ZHANG Y-P, GU Y, GUAN F-J, LI S-L, XIE J-S, SHEN Y, WU B-L, JU W, JENKINS EC, BROWN WT, ZHONG N. Genetic analysis of first-trimester miscarriages with a combination of cytogenetic karyotyping, microsatellite genotyping and arrayCGH. Clin Genet 2009; 75: 133–140.



Prof. Dr. rer. nat. Rolf-Dieter Wegner

Zentrum für Pränataldiagnostik
Kurfürstendamm 199
10719 Berlin

Herr Prof. Wegner studierte Biologie an der Freien Universität Berlin, wo er sich später auch habilitierte. Er war Leiter der Zytogenetischen Diagnostik an der Genetischen Beratungsstelle Berlin am Institut für Humangenetik der Freien Universität Berlin, später Klinikum Charlottenburg. Herr Prof. Wegner ist apl. Professor am Institut für Humangenetik, Charite, Campus Virchow. Seit 1999 ist das Tätigkeitsfeld von Herrn Prof. Wegner die Humangenetische Diagnostik in der Partnerschaftspraxis »Zentrum für Pränataldiagnostik, Kudamm 199«.

Seine fachlichen Schwerpunkte sind die genetische Pränataldiagnostik, die genetische Diagnostik bei Kinderwunsch und die genetische Diagnostik in der Pädiatrie.

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; www.icmje.org) besteht.

Manuskriptdaten

Datum der Einreichung: 23.07.2009

Datum der Annahme: 28.09.2009

Frage 1

Wann sollte eine Chromosomenanalyse bei Paaren mit Fehlgeburt(en) empfohlen werden?

- nach einer Fehlgeburt
- nach zwei Fehlgeburten
- nach mehr als zwei Fehlgeburten
- Eine Chromosomenanalyse ist nicht notwendig, wenn die erste Schwangerschaft mit einem gesunden Kind endete.
- Eine Chromosomenanalyse ist nicht notwendig, wenn zwischen drei Fehlgeburten ein gesundes Kind geboren wurde.

Frage 2

Welche Art von Chromosomenaberration ist bei Paaren mit wiederholten Aborten am häufigsten?

- Deletion
- Translokation
- Duplikation
- Inversion
- Insertion

Frage 3

Welche Diagnostik setzen Sie bei Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom ein?

- Chromosomenanalyse
- FISH-Analyse
- DNA-Analyse
- Chromosomenanalyse und FISH-Analyse
- Chromosomenanalyse und DNA-Analyse

Frage 4

Sie sehen eine 20-jährige Patientin mit leichter Symptomatik des Turner-Syndroms und unregelmäßigem Menstruationszyklus. Welcher Chromosomenbefund passt am besten zur klinischen Symptomatik?

- 45,X
- 47,XXX
- 47,XXY
- mos 45,X/46,XY (Turner-Syndrom-Mosaik)
- mos 45,X/46,XX (Turner-Syndrom-Mosaik)

Frage 5

Eine Frau kommt zu Ihnen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz und erhöhten FSH-Werten. Welche Diagnostik sollte veranlasst werden?

- eine CF-Diagnostik zur Suche nach Mutationen des CFTR-Gens
- Es ist nur eine Chromosomenanalyse notwendig.
- Es ist nur eine Diagnostik des FMR1-Gens notwendig.
- eine Chromosomenanalyse und bei unauffälligem Befund eine FMR1-Gen-Diagnostik
- eine Chromosomenanalyse und bei auffälligem Befund eine FMR1-Gen-Diagnostik

Frage 6

Die AZF-Region auf dem Y-Chromosom enthält notwendige genetische Information zur

- Geschlechtsbestimmung der Frau,
- Geschlechtsbestimmung des Mannes,
- Entwicklung des Zentralnervensystems,
- Entwicklung funktionsfähiger Eizellen,
- Entwicklung funktionsfähiger Spermien.

Frage 7

Die Produkte des CFTR-Gens werden benötigt zur

- Entwicklung der Eierstöcke,
- Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale,
- Entwicklung des Vas deferens,
- Entwicklung von Eizellen,
- Entwicklung von Spermien.

Frage 8

Sie weisen bei einer Patientin mit Kinderwunsch und Anzeichen einer beginnenden vorzeitigen Ovarialinsuffizienz eine Prämutation des FMR1-Gens nach. Welche Aspekte müssen in einer genetischen Beratung angesprochen werden?

- Die Patientin kann eine mentale Retardierung entwickeln.
- Die Prämutation steht im Zusammenhang mit der Fertilitätsproblematik.
- Die Prämutation steht nicht im Zusammenhang mit der Fertilitätsproblematik.
- Die Prämutation steht im Zusammenhang mit der Fertilitätsproblematik. Im Fall einer Schwangerschaft ist die Entstehung einer Vollmutation nicht ausgeschlossen. Besonders in männlichen Feten besteht ein Risiko für ein Fragiles-X-Syndrom. Es besteht ein Risiko für eine spätmanifestierende progressive neurodegenerative Erkrankung.
- Die Prämutation steht im Zusammenhang mit der Fertilitätsproblematik. Im Fall einer Schwangerschaft mit männlichem Feten ist die Entstehung einer Vollmutation, d.h. die klinische Symptomatik des Fragilen-X-Syndroms ausgeschlossen. Es besteht ein Risiko für eine spätmanifestierende progressive neurodegenerative Erkrankung.

Frage 9

Das Ergebnis einer Chromosomenanalyse an Abortgewebe

- a. ist ohne Aussagekraft,
- b. hat prognostische Bedeutung,
- c. kann die psychologische Belastung des Paares reduzieren,
- d. hat diagnostische Bedeutung,
- e. b, c und d treffen zu.

Frage 10

Welche der folgenden Kombinationen weisen in beiden genannten Genen Mutationen auf, die in Zusammenhang mit Abortgeschehen gebracht werden?

- a. CFTR und CYP21
- b. CFTR und FMR1
- c. F5 (Faktor V) und CYP21
- d. F5 (Faktor V) und F2 (Faktor II)
- e. F5 (Faktor V) und FMR1

Bitte geben Sie die Lösungen online ein unter www.akademos.de/gyn. Sofern Sie die erforderliche Anzahl an richtigen Antworten haben, erhalten Sie Ihre Fortbildungspunkte. Bei einer unzureichenden Punktzahl können Sie die Eingabe nach 24 Stunden wiederholen.