

Genetische Ursachen der Infertilität

Infertilität ist eine heterogene Störung, die ca. 10–15 % aller Paare betrifft. Ihr können vielfältige Störungen zugrunde liegen. Die jeweilige Ursache kann sowohl den Mann, die Frau als auch beide Partner betreffen. Über die wichtigsten genetisch bedingten Ursachen, ihre Bedeutung sowie die Möglichkeiten der Diagnostik möchten wir Sie auf den folgenden Seiten informieren.

Infertilität wird nach einer WHO-Definition als das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten definiert. Ca. 10–15 % aller Paare sind davon betroffen. Angaben zur Häufigkeit der Ursachen schwanken. Die Ursache der Infertilität liegt zu je 30 % bei Mann oder Frau, in etwa 30 % bei beiden Partnern, in ca. 10 % der Fälle bleibt die Zuordnung unklar. Abb. 1 zeigt die mögliche Zuordnung.

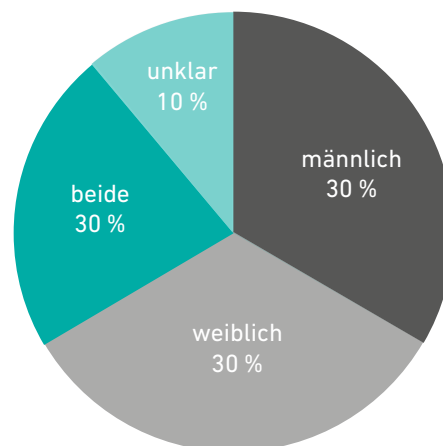


Abb. 1:
Ursachen der Infertilität

Genetische Ursachen (Chromosomenveränderungen und monogene Störungen) sind für 10–20 % der männlichen (Abb. 2) und für 5–10 % der weiblichen Ursachen von Fertilitätsstörungen verantwortlich.

Da die genaue Kenntnis der Ursache der Fertilitätsstörung für die spezifische Behandlung von großer Bedeutung ist, sollte in jedem Fall eine umfassende Abklärung der Ursache angestrebt werden. Die Abklärung soll eine Familienanamnese (Behinderungen, Aborte, Infertilität) sowie ergänzende Untersuchungen einschließen. Hierbei sind (körperliche) Untersuchungsbefunde, gegebenenfalls auch von weiteren betroffenen Familienangehörigen, sowie der hormonelle Status von Bedeutung. Bei Verdacht auf familiäres Auftreten einer Störung sollte eine Abklärung bei einer betroffenen Person angestrebt werden.

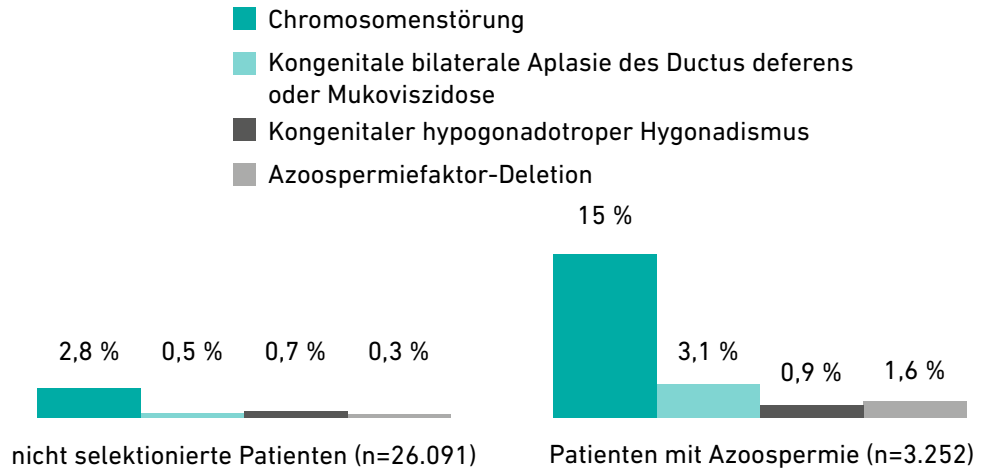
Bei den nachfolgenden Ausführungen wurden die Empfehlungen der **AWMF S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung** (Feb. 2019) berücksichtigt und in ihren wesentlichen Empfehlungen (in hervorgehobenen Kästen) hier zusammengefasst wiedergegeben.

1. Genetische Ursachen der männlichen Infertilität

Wichtigster Hinweis auf eine genetisch bedingte männliche Ursache einer Fertilitätsstörung ist ein pathologisches Spermogramm. In Abhängigkeit vom Ergebnis einer andrologischen Basisdiagnostik sollte bei entsprechendem



Abb. 2: Genetische Ursachen bei Männern mit Infertilität. (nach Tüttelmann, 2018)



Verdacht im Rahmen einer genetischen Beratung eine gezielte genetische Untersuchung veranlasst werden. Wichtige genetische Ursachen der männlichen Infertilität sind neben Chromosomenstörungen, Mikrodeletionen des AZF-Locus des Y-Chromosoms und Mutationen in Einzelgenen wie dem *CFTR*-Gen, das für die Mukoviszidose verantwortlich ist.

In einem unselektierten Kollektiv betroffener Männer konnte bei 4,3 % eine genetische Ursache identifiziert werden, wohingegen bei von Azoospermie betroffenen Männern diese Rate bei 20,6 % lag (Abb.2).

0,3–0,5 %. Bei ca. 15 % der untersuchten Männer mit Azoospermie liegen chromosomale Aberrationen vor, wobei Männer mit hypergonadotroper Azoospermie in ca. 20 % und Männer mit normogonadotroper Azoospermie in ca. 5 % eine Chromosomenstörung aufwiesen (Donker et al., 2017). Die wichtigste Störung ist das Klinefelter-Syndrom (47,XXY).

Abb. 3 zeigt eine Häufigkeitsverteilung von Chromosomenstörungen in Abhängigkeit vom Spermienbefund als Ergebnis der Metaanalyse von Dul et al. (2010).

1.1. Nicht obstruktive Spermatogenese-störung

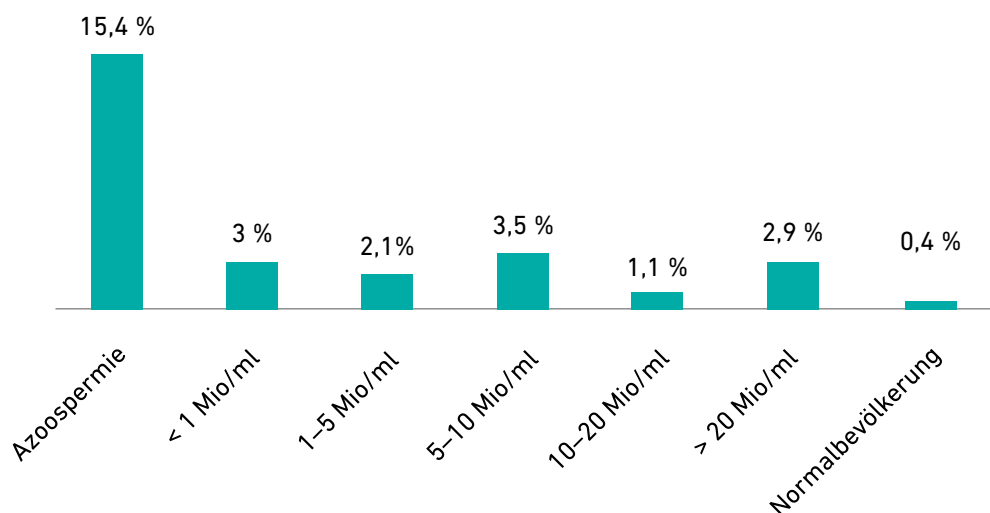
1.1.1. Chromosomenstörungen

Chromosomenstörungen haben in der Allgemeinbevölkerung eine Häufigkeit von



Bei nicht obstruktiver Azoospermie oder schwerer Oligospermie (< 5 Mio/ml) soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Chromosomenanalyse erfolgen.

Abb. 3 Anteil auffälliger Chromosomenbefunde bei Männern mit unterschiedlichen Spermio-grammbefunden (nach Dul et al. 2010).



1.1.2. AZF-Deletionen des Y-Chromosoms

Mikrodeletionen in der Azoospermiefaktor-(AZF) Region des Y-Chromosoms sind in der Normalbevölkerung selten (ca. 1: 4.000). Unter infertilen Männern werden sie in weniger als 2 % nachgewiesen. Es werden drei Regionen *AZFa*, *AZFb* und *AZFc* unterschieden, die unterschiedliche Gene enthalten, die für die Spermatogenese von Bedeutung sind (Abb. 4).

Bei Patienten mit *AZFa* und *b* Deletionen liegt bei je 100 % eine Azoospermie vor. Bei Patienten mit *AZFc*-Deletionen finden sich variable Befunde von einer Azoospermie bei 62 % bis zur Oligospermie (5–10 Mio/ml) bei ca. 2 %.

Die spezifische molekulargenetische Analyse und Charakterisierung der Deletion hat für die Frage der assistierten Reproduktionstechnik (ART) große Bedeutung. Bei ca. 50 % der Männer mit Azoospermie und *AZFc*-Deletionen können Spermien im Hodengewebe nachgewiesen werden. Bei Patienten mit *AZFb*-Deletion wurde von erfolgreichen Fertilisationen berichtet. Bei Patienten mit Deletionen in anderen Regionen ist dies nicht der Fall (Sertoli-Cell-only-Syndrom).

Die Bedeutung von Mutationen im **CFTR-Gen** ist bei Patienten mit nicht obstruktiver Spermatogenesestörung allenfalls gering. Nur wenige Leitlinien empfehlen bei diesen Patienten eine Analyse.

Die Bedeutung anderer Gene wie *NR5A1*, *DMRT1* als Ursache von Fertilitätsstörungen ist nicht gänzlich klar. Bei Patienten ohne *AZF*-Deletion kann die Untersuchung dieser Gene im Rahmen einer Multi-Gen-Analyse mittels Next Generation Sequencing (NGS) diskutiert werden.



Bei Verdacht auf eine seltene monogene Spermatogenesestörung kann eine genetische Analyse angeboten werden.

Bei nicht obstruktiver Azoospermie oder schwerer Oligospermie (< 5 Mio/ml) sollte nach Ausschluss anderer Ursachen eine Analyse im Hinblick auf *AZF*-Mikrodeletionen (*AZFa,b,c*) erfolgen.

1.2. Obstruktive Spermatogenesestörung

In diesen Fällen liegt meist eine intakte Spermatogenese im Hodengewebe vor, so dass die Erfolgsaussichten für eine ART im Rahmen einer TESE/ICSI gut sind. Bei etwa 2 % der Männer mit Azoospermie liegt eine **CBAVD (kongenitale bilaterale Aplasie des Ductus deferens)** vor, seltener eine unilaterale Ausprägung (CUAVD).

Hauptursache einer Ductus deferens Aplasie sind Mutationen im *CFTR*-Gen, das für die Mukoviszidose verantwortlich ist. Bei ca. 80 % der Patienten mit einer CBAVD wird mindestens eine Mutation im *CFTR*-Gen nachgewiesen. Da davon ausgegangen werden muss, dass nur Homozygotie bzw. Compound-Heterozygotie zu klinischen Symptomen führt, sollte dann, wenn nur eine Mutation nachgewiesen wird, die vollständige Sequenzierung des *CFTR*-Gens einschließlich des 5-T-Allels durchgeführt werden. Auch zur Frage der Abklärung möglicher kindlicher Risiken ist eine vollständige Sequenzierung des *CFTR*-Gens sinnvoll.

1.1.3. Monogene Spermatogenesestörungen

Die Ursache der nicht obstruktiven Spermatogenesestörungen ist je nach Studie in bis zu 80 % unbekannt. Eine monogene Ursache liegt nur bei einem geringen Anteil betroffener Männer vor, wobei Mutationen des **TEX11-Gens**, die zu einem Meiosearrest führen, die größte Bedeutung haben.

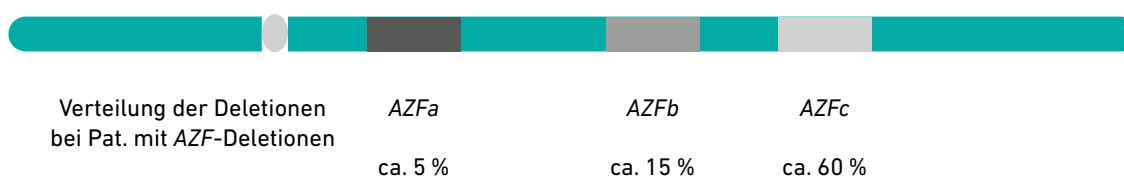


Abb. 4: Y-Chromosom mit den Azoospermiefaktor-Regionen *AZFa*, *AZFb* und *AZFc* und deren Deletionshäufigkeiten. Bei ca. 20 % der Patienten sind mehrere Regionen deletiert.

Es gibt **keine** Hinweise dafür, dass Heterozygotie (Häufigkeit in Deutschland ca. 1:25) Fertilitätsstörungen verursacht.

Eine obstruktive Spermatogenesestörung kann in Verbindung mit einer Fehlanlage der Nieren auftreten, ist dann aber i.d.R. nicht durch Mutationen im *CFTR*-Gen bedingt.

ADGRG2-Gen: In seltenen Fällen können Mutationen im X-chromosomalen *ADGRG2*-Gen zu einer CBAVD führen.



Bei Verdacht auf eine obstruktive Azoospermie soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Analyse des *CFTR*-Gens erfolgen. Diese soll alle relevanten pathogenen Mutationen inklusive des TG-T Repeats in Intron 8 erfassen. Falls damit eine heterozygote Mutation gefunden wird, soll eine vollständige Sequenzierung erfolgen. Sofern bei einer obstruktiven Azoospermie die *CFTR*-Analyse einen unauffälligen Befund erbracht hat, sollte eine Analyse des *ADGRG2*-Gens erfolgen.

1.3. Endokrine Störungen

1.3.1. Hypergonadotroper Hypogonadismus

Patienten mit Klinefelter-Syndrom weisen eine primäre testikuläre Funktionsstörung auf, die bei bis zu 15 % der Männer mit Azoospermie die häufigste genetische Ursache darstellt, wovon ca. 80 % einen Karyotyp 47,XXY aufweisen, bei ca. 20 % bestehen höhergradige Aneuploidien bzw. Mosaik.



Bei Männern mit hypergonadotropem Hypogonadismus soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden.

1.3.2. Hypogonadotroper Hypogonadismus

Ein kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (CHH) hat eine Häufigkeit von 1:4.000–1:10.000 und ist bei Männern ca. 3 bis 5-fach häufiger als bei Frauen. Das wichtigste Gen ist hierbei das X-chromosomale **KAL1**-Gen, das bei ca. 10 % der Patienten verändert ist. Die Beteiligung weiterer Gene wie *FGFR1*, *DAX1*, *LEP/LEPR*, *GnRHR*, *FSHβ* und *LHβ* ist selten, die Patienten weisen hierbei z.T. zusätzliche Symptome auf. Bei einem weiteren Teil der Pa-



tienten sind mehrere Gene betroffen (oligogene Vererbung), so dass die genetische Zuordnung im Einzelfall schwierig sein kann. Die Hormonsubstitution erfolgt symptomatisch und ist nicht vom beteiligten Gen abhängig.



Bei Männern mit einem kongenitalen hypogonadotropen Hypogonadismus (CHH) kann nach Ausschluss exogener Ursachen eine genetische Analyse von *CHH*-Genen durchgeführt werden.



Bei Frauen mit hypergonadotropem Hypogonadismus soll nach Ausschluss exogener Ursachen eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden.

Eine Sonderform stellt die **XX-Gonadendysgenese** mit degenerierten Streakgonaden aber normalem Wachstum dar. Es handelt sich um ein seltenes heterogenes meist autosomal rezessiv vererbtes Krankheitsbild, das auch im Rahmen von Syndromen (Perrault-Syndrom bzw. Ataxia Teleangiectasia) auftreten kann.

2. Genetische Ursachen der weiblichen Infertilität

2.1. Ovarialinsuffizienz

Bei etwa 40 % der Frauen mit einer Fertilitätsstörung besteht eine Oligo- bzw. Amenorrhoe. Wichtigster Faktor ist das Alter. Ab dem 40. LJ sind viele Oozyten aneuploid.

Die **primäre Ovarialinsuffizienz** ist durch einen **hypergonadotropen Hypogonadismus** mit meist zugrundeliegender Gonadendysgenese (Streak-Gonaden meist ohne Follikel bzw. endokrin aktivem Gewebe) charakterisiert. Bei ca. 10 % der betroffenen Frauen liegt eine Gonosomenaberration mit einer 45,X-Zelllinie oder 47,XXX-Zelllinie bzw. einem strukturell veränderten X-Chromosom vor. Je höher der XX-Anteil im Rahmen eines Mosaikes ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für eine normale Pubertät, spontane Zyklen und Fertilität. Bei einem Mosaikanteil einer 45,X-Zelllinie unter 30 % ist die Ovarialfunktion nicht wesentlich eingeschränkt. Frauen mit Triple X-Syndrom (47,XXX) haben eine normale Fruchtbarkeit und kein erhöhtes Risiko für eine primäre Ovarialinsuffizienz. Auch bei Frauen mit einer **prämaturnen Ovarialinsuffizienz** vor dem 40. LJ werden vermehrt Gonosomenstörungen festgestellt.

Der **XY-Gonadendysgenese** mit weiblichem Phänotyp liegen strukturelle Aberrationen des Y-Chromosoms zugrunde. Bei ca. 15 % können Mutationen im **SRY-Gen** nachgewiesen werden.

Störungen der Steroidhormonsynthese (z. B. Cytochrom P450C17) führen zu einer Verminderung von Glucokortikoiden und Sexualsteroiden mit der Folge einer primären Amenorrhoe, fehlender Brustentwicklung und erhöhten Gonadotropinen.

Prämutationen im *FMR1*-Gen (CGG-Repeatlängen von 55–200) führen gehäuft zu einer **primären oder sekundären Ovarialinsuffizienz** und führen bei Weitergabe an Kinder mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Vollmutation (Repeatlängen > 200) mit einer geistigen Behinderung vor allem im männlichen Geschlecht (Fragiles X-Syndrom), sie sind im weiblichen Geschlecht jedoch nicht mit einer Ovarialinsuffizienz assoziiert. Frauen mit primärer Ovarialinsuffizienz ohne Familienanamnese weisen in etwa 2 % eine *FMR1*-Prämutation auf, bei Frauen mit familiärer Häufung in bis zu 10–15 % der Fälle. Weitere monogene Störungen sind sehr selten und Gegenstand der Forschung.



Bei primärer oder prämaturner Ovarialinsuffizienz soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine genetische Analyse des *FMR1*-Gens durchgeführt werden.

2.2. Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Genetische Entwicklungsstörungen des Hypothalamus unter Einbeziehung der GnRH-sezierenden Neurone führen zum **hypogonadotropen Hypogonadismus**. In ca. 50 % liegt wegen der Beteiligung olfaktorischer Neurone eine Hypo- bzw. Anosmie (Kallmann-Syndrom) vor. Ein kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus hat eine Häufigkeit von 1: 30.000 bis 40.000 bei Frauen. Inzwischen können bis zu 40 % der molekularen Ursachen des kongenitalen hypogonadotropen Hypogonadismus durch Mutationen in ca. 20 Genen (z. B. *GNRHR*, *FSHB*, *LEP/LEPR*, *LHB*, *FGFR1*) aufgeklärt werden. Der Beitrag jedes einzelnen Gens beträgt ca. 1–2 %, digenische Effekte sind nicht selten (bis zu 10 %).



Bei Frauen mit kongenitalem hypogonadotropen Hypogonadismus (CHH) kann nach Ausschluss anderer Ursachen eine genetische Analyse von CHH-Genen durchgeführt werden.

Siehe LADR informiert Nr. 280 - Das adrenogenitale Syndrom (AGS)



2.3. Hyperandrogenämie

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) ist die wichtigste Ursache einer Hyperandrogenämie. Die häufigste Form ist der autosomal rezessive 21-Hydroxylase-Mangel mit Mutationen im *CYP21A2*-Gen. Die Behandlung richtet sich nach dem Gendefekt. Die pränatale Therapie bei Verdacht auf compound-heterozyotem bzw. homozyotem kindlichen AGS im weiblichen Geschlecht bedarf einer sorgfältigen Diagnosestellung.



Bei Verdacht auf AGS soll eine genetische Diagnostik durchgeführt werden.

3. Ursachen, die beide Geschlechter betreffen können

3.1. Balancierte Chromosomenstörungen

Bei Männern, die sich einer ICSI-Behandlung unterzogen hatten, war die Inzidenz von balancierten Translokationen und Inversionen, die mit erhöhten kindlichen Risiken verbunden sein könnten, drei- bis vierfach erhöht. Auch bei Frauen sind balancierte Chromosomenstörungen eine relevante Ursache für unerfüllten Kinderwunsch, ohne dass sich gynäkologische Auffälligkeiten nachweisen ließen. Es finden sich jedoch auch bei Partnerinnen infertiler Männer erhöhte Raten (Faktor 2–3) von Chromosomenstörungen (Inversionen, balancierte TK).



Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Infertilität sollte eine Chromosomenanalyse beider Partner durchgeführt werden.

3.2. Syndromale Krankheitsbilder

Im Rahmen einer größeren Gruppe von syndromalen Krankheitsbildern können u. a. Fertilitätsstörungen vorliegen. Beispiele sind die Muskelatrophie Typ Kennedy, die myotone Dystrophie sowie das Kallmann-Syndrom im männlichen und das Polyendokrinopathie-Syndrom im weiblichen Geschlecht.

Literatur:

1. AWMF S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung, Feb.2019
2. Donker, R.B., et al., Chromosomal abnormalities in 1663 infertile men with azoospermia: the clinical consequences. *Human Reproduction*, 2017; 32: 2574-80
3. Dul, E.C. et al., Who should be screened for chromosomal abnormalities before ICSI treatment? *Human Reproduction*, 2010; 25: 2673-2677
4. Tüttelmann, F. et al. Disorders of spermatogenesis. *medizinische Genetik*, 2018; 30: 12-20

Wie wird eine genetische Untersuchung veranlasst?

Bei einer erkrankten Person kann nach umfassender Aufklärung und schriftlicher Ein-willigung eine diagnostische genetische Analyse von jedem Arzt veranlasst werden.

Eine vorhergehende genetische Beratung ist unbedingt zu empfehlen.

Eine prädiktive bzw. Anlageträgertestung bei einer bisher nicht betroffenen Person darf nach dem GenDG nur nach einer genetischen Beratung veranlasst werden.

Die Beratung darf nur durch Fachärzte für Humangenetik, Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik oder der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung erfolgen. Bei weitergehenden Fragen, z. B. zu konkreten

Einzelfällen, stehen Ihnen die Mitarbeiter des LADR Fachbereiches Humangenetik unter der **T: 02361 30 00-201** gern zur Verfügung. Hier können auch Termine zur genetischen Beratung vereinbart werden.

Eine **Chromosomenanalyse** erfordert eine 5–10 ml Heparin-Blutprobe, eine **molekulargenetische Analyse** eine 4 ml EDTA-Probe, die zusammen mit einer Einwilligungserklärung an das LADR Laborzentrum Recklinghausen eingesandt werden kann.

Weitere Informationen zur humangenetischen Untersuchungen finden Sie unter: www.LADR.de/beratung/humangenetik

Fachbereich Humangenetik

PD. Dr. med. Bianca Mitterski

Fachärztin für Humangenetik;
Ärztliche Leitung Humangenetik

PD. Dr. rer. nat. Larissa Arning

Fachhumangenetikerin (GfH), Clinical
Laboratory Geneticist (EBMG)

Dr. rer. nat. Beatrix Böckmann

Dipl. Biologin Molekulargenetik

Dipl. Biologin Anne Purczeld

Zytogenetik

M. Sc. Gesa Wiel

Zytogenetik, Molekulargenetik

Prof. Dr. med. Klaus Zerres

Facharzt für Humangenetik

LADR Laborzentrum Recklinghausen
Fachbereich Humangenetik
Berghäuser Straße 295
45659 Recklinghausen
T: 02361 30 00-201
F: 02361 30 00-211
humangenetik@LADR.de
www.LADR.de

Bezeichnung	Best.-Nr.
Aufklärung über diagnostische genetische Untersuchungen 1x1	111050
Aufklärung über prädiktive genetische Untersuchungen 1x1	111051
Einwilligungserklärung gemäß GenDG 1x20	111048
Einsendeschein Genetische Untersuchung gemäß Gen DG	114485
Flyer Humangenetische Beratung	116324
Flyer Fehlgeburten	115747

Bestellen Sie diese Fachinformation zu Resistenzstatistiken bei unserem Partner Intermed:
Freecall: 0800 0850-113 Freefax: 0800 0850-114 www.intermed.de

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum
Baden-Baden**
T: 07221 21 17-0

**LADR Hormonzentrum
Münster**
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum
Nord-West, Schüttorf**
T: 05923 98 87-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 454 59-0

**MVZ Labor Dr. Klein
Dr. Schmitt GmbH**
Kaiserslautern
T: 0631 303 24-0

**LADR Laborzentrum
Berlin**
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum
an den Immanuel Kliniken,
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum
Paderborn**
T: 05251 28 81 87-0

Pathologisches Institut Celle
T: 05141 72 16 5-0

**LADR Laborzentrum
Braunschweig**
T: 0531 310 76-100

**Zweigpraxis Bernau,
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum
Recklinghausen**
T: 02361 30 00-0

Partner des Laborverbundes:
LIS Labor im Sommershof,
Köln
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Laborzentrum
Bremen**
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum
Neuruppin**
T: 03391 35 01-0

**LADR Zentrallabor
Dr. Kramer & Kollegen,**
Geesthacht
T: 04152 803-0

**LADR Der Laborverbund
Dr. Kramer & Kollegen GbR**
Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
interesse@LADR.de

**LADR Laborzentrum
Hannover**
T: 0511 901 36-0

**LADR Laborzentrum
Nord, Flintbek**
T: 04347 90 80-100

