

Genetische Aspekte der Fertilitätsstörungen

Diese Ausgabe der „Medizinische Genetik“ ist den genetischen Ursachen der Infertilität und Subfertilität und gewissen Aspekten der künstlichen Befruchtung gewidmet. Fertilitätsstörungen können durch unterschiedliche Faktoren verursacht werden:

- Anlagebedingte Störungen der Gonaden,
- Funktionelle Störungen der Gonaden, die primär (in den Gonaden bedingt) oder sekundär (Störungen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse) begründet sein können,
- Beeinträchtigungen der Keimzellproduktion oder -funktion,
- Anomalien der Genitalwege sowie
- Habituelle Aborte.

Fertilität ist ein Merkmal, das bei sexueller Fortpflanzung von zwei Genomen abhängig ist. Die Verknüpfung von Sexuali-

tät und Fortpflanzung hat sich allerdings erst im Laufe der Evolution eingestellt. Bei Bakterien dient die Sexualität (besser Parasexualität) nicht der Fortpflanzung, sondern der Beschaffung fremder Erbanlagen, die sowohl dem Erwerb neuer Eigenschaften (z.B. Resistenzgene) als auch dem Ersatz defekter Erbanlagen dienen kann, was bei einem haploiden Genom von besonderer Bedeutung ist. Später hat sich im Wettstreit zwischen Parasiten und Wirtsorganismen die Sexualität mit der Möglichkeit der genetischen Rekombination und damit der Steigerung genetischer Vielfalt bewährt. Erst mit der Entwicklung spezialisierter Keimzellen entstand eine Verknüpfung von Fortpflanzung und Sexualität. Die Entstehung spezialisierter Keimzellen ging mit der Entwicklung von Geschlechtern einher. Dabei ist das männliche Geschlecht mit der Produktion vieler, dafür kleiner

Keimzellen, das weibliche Geschlecht dagegen mit der Produktion deutlich weniger, aber großer Keimzellen verbunden, was aus spieltheoretischen Überlegungen die größte Erfolgsstrategie darstellt [1].

Die Geschlechtsdetermination bei Säugern erfolgt über die Zusammensetzung der Geschlechtschromosomen. Das chromosomale Geschlecht bestimmt wiederum das gonadale Geschlecht (Testis oder Ovar). Je nach gonadaler Ausprägung prägt das Hormonprofil das somatische Geschlecht. Das psychische Geschlecht entspricht der Geschlechtsidentität und ist von endogenen und exogenen Faktoren abhängig (■ **Abb. 1**). Diskrepanzen zwischen jeweils chromosomalem, gonadalem und somatischem Geschlecht werden als Störungen der Geschlechtsentwicklung (Disorders of Sexual Development, DSD) bezeichnet und nach der neuen Nomenklatur (2) in gonosomale DSD, XY-DSD und XX-DSD eingeteilt (■ **Tab. 1**).

Die ersten zwei Beiträge beschäftigen sich mit Störungen der Testis- oder Ovardifferenzierung. Der dritte Beitrag behandelt Aspekte der primären Funktionsstörung der Gonaden trotz regelrechter Differenzierung, wobei Enzymdefekte zu einem Mangel oder Überschuss von Androgenen führen. Im vierten Beitrag wird exemplarisch am Beispiel der Androgeninsensitivität die Problematik von Hormonrezeptordefekten für Geschlechtsentwicklung und Fertilität disku-

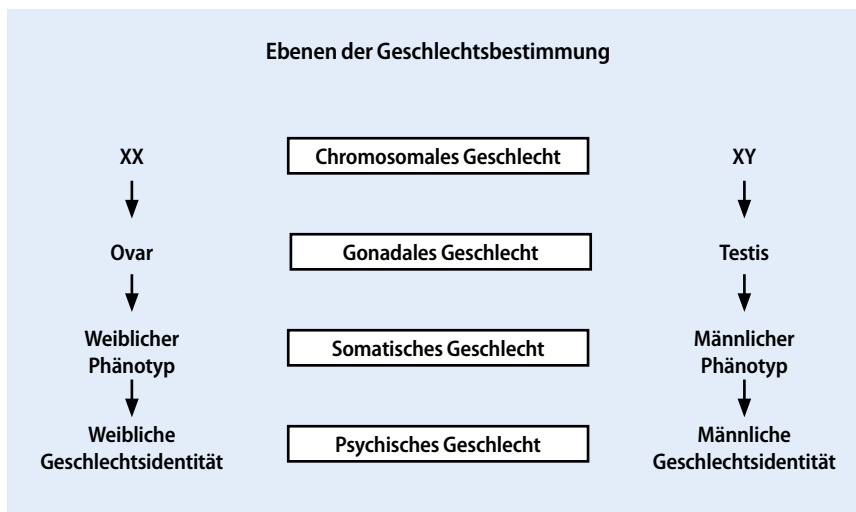


Abb. 1 ▲ Ebenen der Geschlechtsbestimmung

Die wissenschaftliche Koordination des vorliegenden Themenschwerpunktes erfolgte unter Leitung von Prof. Dr. Peter Wieacker, Leiter des Instituts für Humangenetik, Münster.

Tab. 1 Einteilung der Störungen der Geschlechtsentwicklung [2]

Gonosomales DSD	46, XY DSD	46, XX DSD
A: 45, X (Turner-Syndrom und Varianten)	A: Störungen der Testisentwicklung 1. Komplette Gonadendysgenese 2. Partielle Gonadendysgenese 3. Gonadale Regression 4. Ovotesticuläres DSD	A: Störungen der Ovarentwicklung 1. Ovotesticuläres DSD 2. Testiculäres DSD 3. Gonadendysgenese
B: 47, XXY (Klinefelter-Syndrom und Varianten)	B: Störungen der Androgensynthese oder Wirkung 1. Androgen-Biosynthesedefekt 2. Androgeninsensitivität 3. LH-Rezeptordefekt 4. Störungen von AMH und dessen Rezeptor	B: Androgenüberschuss 1. Fetal (z.B. 21-Hydroxylase-Defekt) 2. Feto-placentar (Aromatase-Defizienz) 3. Maternal (Luteom, exogen)
C: 45, X/46, XY	C: Andere (z.B. schwere Hypospadie, Blasenexstrophie)	C: Andere (z.B. Blasenexstrophie, Vaginalatresie)
D: 46, XX/46, XY		

tiert. Der nächste Beitrag beschäftigt sich mit männlichen Störungen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse, die zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus führen. Im Beitrag „Störungen der Spermatogenese“ wird die genetische Diagnostik vorgestellt, die sich aus den Befunden eines Spermogramms ableiten. Im Beitrag „Genetische Störungen der Genitalwege“ werden vor allem Ursachen und Folgen von Störungen der Müllerischen Strukturen sowie der Samenstränge besprochen.

Eine kausale Therapie der Infertilität ist meistens nicht möglich. Teilweise können assistierte Methoden der Reproduktion zur Anwendung kommen, deren genetische und epigenetische Risiken im achten Beitrag diskutiert werden. Im Beitrag „Habituelle Aborte“ werden schließlich vor allem die Folgen von Chromosomenstörungen und Gerinnungsstörungen diskutiert.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Wieacker
 Institut für Humangenetik
 Universitätsklinikum Münster
 Westfälische Wilhelms-Universität
 Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster
 Wieacker@uni-muenster.de

Literatur

- 1 Wickler W und Seibt U: Männlich Weiblich. Spektrum Akademischer Verlag, 1998.
- 2 Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES/ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. J Ped Urol 2, 148 – 162, 2006.