

**Bericht vom Symposium
„10 Jahre IVF-Zentrum Wiesbaden“
am 04. März 2006**

Frauen als Carrier für Erbkrankheiten

Warum bei vorzeitiger Ovarialinsuffizienz auch die Molekulargenetik wichtig ist

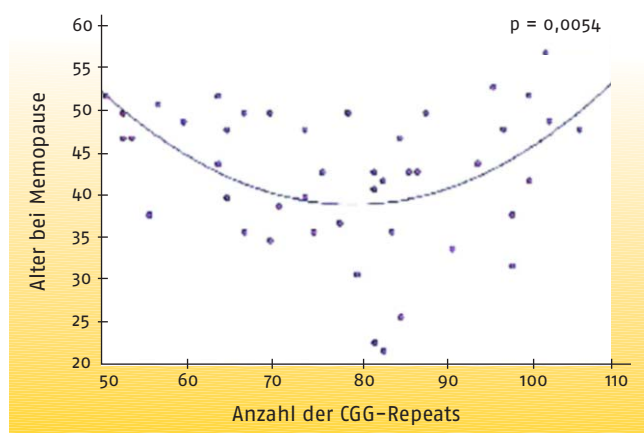
Die genetische Basis der menschlichen Fortpflanzung ist zwar noch weitgehend unklar. Doch die Humangenetik hat in den vergangenen Jahren große Fortschritte gemacht. Die neuen Erkenntnisse, die bei der Behandlung von Paaren mit Fertilitäts-Problemen direkt praktisch relevant sind, haben Experten beim Symposium des Wiesbadener IVF-Zentrums anlässlich des zehnjährigen Bestehens erläutert. Bei der Patientin mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz etwa kann eine Prämutation vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko für ein Fragiles X-Syndrom bei den Nachkommen einhergeht.

Das Wiesbadener Team hatte trotz widrigster Wetterverhältnisse mit Schneechaos „volles Haus“ bei der Veranstaltung – rund 80 Zuhörer fanden den Weg. Ein Teil davon auch zur anschließenden „Inspektion“ der komplett modernisierten Praxisräume. „Überstrichen“ wurden dabei gleich auch die Sprechzeiten: Das Team vergibt jetzt Termine bis 20.30 Uhr. Nicht ohne Stolz präsentierten Dr. Martin Schorsch und Dr. Thomas Hahn die Früchte ihrer zehnjährigen Arbeit: 6.000 Kinder sind in dieser Zeit durch Methoden der assistierten Reproduktion zur Welt gekommen. In jüngster Vergangenheit zählen dazu auch rund 100 Kinder, bei denen vor ICSI eine Polkörperdiagnostik vorgenommen wurde – in Kooperation mit dem humangenetischen Institut der Universität Mainz und der humangenetischen Praxis Dr. Eva Schwaab in Wiesbaden. Die Experten von der „anderen“ Rheinseite gaben sich die Ehre und präsentierten die neuen Erkenntnisse der Humangenetik, die Implikationen für die Reproduktionsmedizin haben.

POF-Syndrom: Vier bis fünf Prozent der Betroffenen tragen eine Prämutation im Fragilen X-Gen

Bei rund 10% der infertilen Paare können mit heutigen Techniken genetische Ursachen bei Mann oder Frau nachgewiesen werden, erklärte Professor Thomas Haaf aus Mainz und sprach sich deshalb für eine Chromosomen-Analyse der Eltern „in spe“ aus. Bei Frauen mit einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz ist die Familienanamnese besonders wichtig, da sich dahinter ein genetisches Risiko verbergen kann: Bei Frauen, die eine Prämutation im Gen für das Fragile X-Syndrom aufweisen, stellen die Ovarien häufig vorzeitig „ihren Dienst ein“. Bei einer Stimulation besteht hier ein erhöhtes Risiko, dass sich die Prämutation zur Vollmutation entwickelt und das Kind – betroffen sind überwiegend Jungen – das Vollbild der Erkrankung mit geistiger Behinderung zeigt.

Abb. 1: FHR-Prämutation des X-Chromosoms



Risikoberechnung für die Nachkommen bei maternaler Prämutation

Anzahl CGG-Repeats	Risiko (%) für betroffene(n)	
	Sohn	Tochter
56 - 59	07	3,5
60 - 69	10	5
70 - 79	29	15
80 - 89	35	18
90 - 99	47	24
> 100	50	25

Das entsprechende Gen – FMR1 – liegt auf dem X-Chromosom, Frauen können deshalb Carrier des Fragilen X-Syndroms sein. Bei Frauen mit Vollmutation (>200 CGG-Repeats) liegt nur in einem Drittel der Fälle eine geistige Behinderung vor, ein Drittel ist lernbehindert, ein weiteres Drittel ist völlig unauffällig, fertil und zeigt auch keine vorzeitige Ovarialinsuffizienz (POF), betonte der Genetiker. „Diese Frauen brauchen normalerweise auch keinen Reproduktionsmediziner.“

Die Frauen mit der Prämutation sind phänotypisch ebenfalls unauffällig, jedoch im Kollektiv der POF-Patientinnen gar nicht so selten, sie stellen 4-5%."

Bei dieser Prämutation ist die normale Anzahl von etwa 10 – 50 CGG-Wiederholungen im FMR 1-Gen auf 50-100 erhöht. Der Zusammenhang mit dem POF ist dabei nicht linear (siehe Abb. 1); Prämutationen mit einer mittleren Anzahl (80) von Repeats bergen das höchste Risiko für das

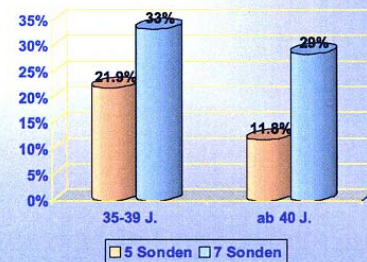
vorzeitige Versiegen der Ovarialfunktion. Prämutationen kommen bei Frauen in einer Häufigkeit von 1:250 und bei Männern in 1:700 vor. Eine Verlängerung des Repeat-Blocks findet nur bei Vererbung durch die Mutter – in der mütterlichen Keimbahn – statt.

Bei der (assistierten) Reproduktion besteht somit die Gefahr, dass es zu einer Expansion dieser maternalen Triplet-Sequenzen und damit zur Vollmutation kommt. Bei Jungen resultiert stets eine mentale Retardierung und das Vollbild des Fragilen X-Syndroms. Bei Mädchen reicht das Spektrum von völlig gesund und später auch fertil über eine Lernbehinderung bis zur Retardierung. Eine molekulargenetische Testung auf FMR1-Mutationen sollte deshalb bei POF-Patientinnen zumindest erwogen werden, meinte der Humangenetiker.

Von der erweiterten Polkörperdiagnostik profitieren ältere Patientinnen am meisten

Mit dem erhöhten Alter vieler IVF- und ICSI-Patientinnen einher geht auch die gesteigerte Gefahr für Aneuploidien: Die Rate steigt von 40% bei unter 34-Jährigen auf 54% bei 39-Jährigen an. Wird eine Polkörperdiagnostik (PKD) vorgeschaltet, dann profitieren Sterilitäts-Patientinnen ab einem Alter von 35 Jahren, wie Dr. Bärbel Grossmann bei 5.461 Eizellen des Wiesbadener IVF-Zentrums nachweisen konnte. Rund 100 dieser „PKD“-Kinder sind inzwischen geboren. Durch die Einführung der PKD stiegen die Schwangerschaftsraten bei den „jüngeren“ ICSI-Patientinnen (35-39 Jahre) mit mehrfach fehlgeschlagenen Zyklen von 18,5 auf knapp

Abb. 2: Schwangerschaftsraten nach Rehybridisierung mit zwei zusätzlichen Sonden



Schweizer Verbot für PID fällt

Das Schweizer Parlament hat beschlossen: Das Verbot der Präimplantationsdiagnostik (PID) muss aufgehoben werden. Wie lange es jedoch dauern wird, bis diese Anweisung umgesetzt wird, die im vergangenen Jahr beschlossen wurde? Dazu wollte Professor Bruno Imthurn aus Zürich keine Prognose wagen. Die PID war im Rahmen des Schweizerischen Fortpflanzungsmedizingesetzes im Jahr 200 festgeschrieben worden.

22% an, bei der „Negativ-Auslese“ der über 40-Jährigen war dieser Effekt stärker ausgeprägt (von 7,7, auf knapp 12%). Sehr deutlich war bei diesen älteren Patientinnen die Reduktion der Abortraten, die von fast 67 auf 39% abfielen.

Durch die neue Technik der erweiterten PKD – zwei zusätzliche Sonden für die genreichen Chromosomen 1 und 2 (siehe Abb.2) – konnten die Schwangerschaftsraten noch weiter gesteigert werden, bei den jüngeren Frauen auf 33 und bei den älteren auf beachtenswerte 29%.