

# Leitlinie genetische Abklärung der männlichen Unfruchtbarkeit

M. Margreiter

## ■ Einleitung

Epidemiologische Studien und klinische Praxis zeigen, dass Unfruchtbarkeit aufgrund genetischer Ursachen die zweithäufigste Diagnose bei infertilen Männern ist. Dabei handelt es sich meist um Patienten mit abnormalem Spermogramm bei ansonst normalen klinischen und hormonellen Befunden.

Chromosomale Abweichungen wurden bereits früh mit Unfruchtbarkeit assoziiert. Die häufigste chromosomale Veränderung bei unfruchtbaren Männern ist das Klinefelter-Syndrom, welches durch Karyotypisierung diagnostiziert werden kann. Eine adäquate Abklärung des kinderlosen Patienten sollte sich jedoch nicht nur auf das Erstellen eines Karyogramms beschränken. Mit der Entdeckung der Mikrodeletionen am langen Arm des Y-Chromosoms (AZF-Region) fand sich ein Meilenstein in der Diagnostik von Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie und hochgradiger Oligozoospermie [1–3]. Das genetische Screening auf Y-Chromosom-Mikrodeletionen kann heute einfach mittels PCR durchgeführt werden.

Neben diesen bekannten genetischen Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Samenproduktion einhergehen, ist über einen Großteil der genetischen Regulationsmechanismen, die der männlichen Unfruchtbarkeit zugrunde liegen, jedoch wenig bekannt. Obgleich im Tiermodell viele genetische Defekte gezeigt werden konnten, die auch einen Effekt zu haben scheinen, sind beim Menschen nur wenige beschrieben worden. Die meisten dieser Veränderungen zeigen sich klinisch als verzögerte Pubertät oder Intersexualität, jedoch selten als männliche Unfruchtbarkeit.

Neue Berichte bezüglich Veränderungen im Bereich der Östrogen- und FSH-Rezeptoren weisen auf komplizierte Wechselwirkungen der männlichen und weiblichen Hormone in der genetischen Regulation der Spermatogenese hin. Es besteht daher eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass genetische Veränderungen die exokrinen und autokrinen Prozesse im Hoden beeinflussen, und für die meisten Fälle spermatogener Funktionsstörung und männlicher Unfruchtbarkeit verantwortlich sind.

Der Mangel an anderen definierbaren Ursachen, die für männliche Unfruchtbarkeit verantwortlich sind, reflektiert jedoch den begrenzten Wissensstand auf dem Gebiet der Genexpression während der Spermatogenese.

## ■ Karyotypisierung

Die häufigste Karyogramm-Veränderung bei unfruchtbaren Männern ist das Klinefelter-Syndrom mit einer Häufigkeit von 7–13 % aller azoospermen Patienten. Während nahezu

**Tabelle 1:** Formen genetischer Veränderungen

Genetische Veränderungen	Manifestation als
Genommutationen	Verlust oder Zugewinn ganzer Chromosomen (z. B. XXY)
Chromosomenmutationen	Translokationen, Inversionen, Deletionen, Duplikationen
Genmutationen	submikroskopische Veränderungen (z. B. AZF-Deletionen)

**Tabelle 2:** Vorkommen von Y-Chromosom-Mikrodeletionen gemäß Spermogrammbefunden [6].

0,7 %	Oligozoospermie (> 5 mill/ml)
10 %	Schwere Oligozoospermie (< 1 mill/ml)
15 %	Azoospermie

alle Patienten mit dem „klassischen“ Genotyp (47XXY) azoosperm sind, findet sich bei Mosaik-Typen (46XY/47XXY) regelmäßig eine minimale Spermatogenese. Das Erstellen eines Karyogramms ist primär bei Patienten mit Verdacht auf numerische chromosomale Abweichungen wie dem Klinefelter-Syndrom wichtig.

Historisch fand man im Rahmen der Karyotypisierung auch Makrodeletionen des Y-Chromosoms. Die unzureichende Auflösung des Karyogramms sowie der kontinuierliche Fortschritt auf dem Gebiet der Molekularbiologie erlauben uns heute jedoch eine weitaus präzisere Diagnostik der Y-Chromosom-Mikrodeletionen mittels PCR.

## ■ Y-Mikrodeletionen

Deletionen von einer oder mehreren Regionen auf dem Y-Chromosom, bekannt als AZFa, AZFb und AZFc (Azoospermiefaktor) sind mit Azoospermie oder hochgradiger Oligozoospermie assoziiert. Für Patienten mit AZFa- oder AZFb-Deletionen ist das völlige Fehlen einer Spermatogenese charakteristisch. Auch im Rahmen einer testikulären Spermienextraktion (TESE) ist es unwahrscheinlich, Zeichen der lokalisierten Spermatogenese zu finden. Diese Patienten sollten daher hinsichtlich einer Spendersameninsemination beraten werden.

Patienten mit AZFc-Deletionen weisen meist einen schwächeren Defekt in Bereich der Spermatogenese auf. Bei Männern mit Deletionen in der AZFc-Region zeigen sich im Rahmen einer Hodenbiopsie oder TESE regelmäßig Spermatogenese-Inseln. Darüber hinaus können vereinzelt auch Samenzellen im Ejakulat gefunden werden. Dennoch liegt bei rund 90 % der Patienten mit AZFc-Deletionen eine Azoospermie vor. AZF-Mikrodeletionsscreening sollte daher allen Patienten mit non-obstruktiver Azoospermie und hochgradiger

---

Oligozoospermie angeboten werden. Da es sich bei den AZF-Deletionen um einen genetischen Defekt handelt, der vom Vater an den Sohn vererbt wird, müssen die Betroffenen unbedingt dahingehend aufgeklärt werden.

### ■ Zystische Fibrose

Bei der zystischen Fibrose liegt eine genetische Veränderung im Bereich des zystischen Fibrose Transmembran-Regulator (CFTR-) Gens vor. Es handelt sich hierbei um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit einer Häufigkeit von rund 1/2500 Neugeborenen. Ein Screening sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf zystische Fibrose sowie bei Patienten mit kongenitalem bilateralem Fehlen des Vas deferens (CBAVD) durchgeführt werden. Weiters wurden CFTR-Genmutationen auch bei Patienten mit einseitigem Fehlen des Vas deferens sowie bei Männern mit idiopathischen epididymalen Obstruktionen beschrieben.

Alle diese Männer haben eine obstruktive Azoospermie und kommen oft wegen Kinderwunsch zur andrologischen Untersuchung, die Azoospermie ist oft das einzige Symptom der Erkrankung.

Sofern eine Veränderung des CFTR-Gens vorliegt, ist eine genetische Abklärung der Partnerin obligat, trägt auch die Partnerin die Mutation im CFTR-Bereich, liegt das Risiko, ein Kind mit zystischer Fibrose zu bekommen, bei 25 %. Mit einer Diagnosestellung muss deshalb auch eine genetische Beratung einhergehen.

Mittels CFTR-Diagnostik sind > 800 Mutante bekannt, die häufigsten 15 Defekte (meist deltaF508,5T) decken aber ca. 80 % aller CF-Mutationen ab.

### ■ DNA-Fragmentationstests (COMET, TUNEL, SCSA)

In rezenten Publikationen konnte gezeigt werden, dass Spermien von infertilen Männern einen höheren Anteil an DNA-Schäden aufweisen [4]. Darüber hinaus fand sich eine Assoziation mit verzögertem Wachstum der befruchteten Eizellen sowie ein gehäuftes Auftreten von Fehlgeburten [5].

### ■ Zusammenfassung

Eine Vielzahl von genetischen Veränderungen ist mit gestörter Spermatogenese assoziiert. Diese Veränderungen können sowohl Chromosomendefekte, erkennbar anhand eines Karyogramms, als auch so genannte „Mikrodeletionen in der AZF-Region“ beinhalten. Alle Patienten mit Azoospermie, einer Spermiedichte < 5 Millionen/ml oder idiopathischer Unfruchtbarkeit sollten im Rahmen einer Infertilitätsabklärung auf das Vorliegen von Chromosomenstörungen und Y-Mikrodeletionen untersucht werden.

---

#### Literatur:

1. Tiepolo and Zufferdi, 1976
2. Reijo et al., 1995
3. Girardi et al., 1997
4. Irvine et al., 2000
5. Morris et al., 2002
6. Krausz et al., 2003

#### Korrespondenzadresse:

*Arbeitskreis für Andrologie und sexuelle Funktionsstörungen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie  
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstrasse 48  
E-Mail: h.hofer@salk.at*