

TAGUNGSBERICHT DER ERSTEN ARBEITSTAGUNG AG REPRODUKTIONSGENETIK

16.–17. 1. 2004, REGENSBURG

Am 16. und 17. Januar 2004 kam die neu gegründete AG Reproduktionsgenetik zu ihrer ersten Arbeitstagung am Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik in Regensburg zusammen. Zunächst wurde aus aktuellem Anlaß eine Informationsveranstaltung zum Thema „**Kostensituation ab Januar 2004 in der Reproduktionsmedizin und Humangenetik**“ vorgeschaltet. Rechtsanwalt **Dr. Klaus Goecke** aus der Sozietät Hogan und Hartson L.L.P. Berlin referierte über die für den Bereich beider Fachgebiete relevanten Gesetzesänderungen im Rahmen des Gesundheitsstrukturgesetzes. Obwohl inzwischen grundsätzlich Klarheit besteht bzgl. der Rahmenbedingungen für die anteilige Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenkassen für die künstliche Befruchtung, bleibt weiterhin noch erheblicher Nachbesserungsbedarf in bezug auf spezifische Versicherungskonstellationen beider Partner und insbesondere auch in bezug auf die praktische Umsetzung z. B. der Rechnungsstellung etc. Seine Ausführungen wurden am nächsten Tag durch einen aktuellen Beitrag von **Dr. Thaele**, Vorsitzender des Berufsverbandes der reproduktionsmedizinischen Zentren (BRZ), ergänzt. Dieser betonte bzgl. der humangenetischen Leistungen das Anliegen beider Berufsverbände, daß die genetische Diagnostik zur Ursachenabklärung einer Fertilitätsstörung unabhängig von der späteren Entscheidung für oder auch gegen eine spezifische Form der Kinderwunschbehandlung erbracht wird, und aus diesem Grund nicht Bestandteil des zu erstellenden Behandlungsplans werden darf. Eine entsprechend frühzeitige Einleitung dieser humangenetischen Vordiagnostik, möglichst bereits über den zuweisenden Frauenarzt bzw. Urologen und vor Indikationsstellung für eine ICSI-Behandlung, würde dieser Situation sicherlich am ehesten gerecht werden. Über weitere aktuelle Entscheidungen diesbezüglich wird die AG Re-

produktionsgenetik ihre Mitglieder zeitnah informieren.

In der Mitgliederversammlung der AG unter Leitung von **Prof. Peter Wieacker** vom Institut für Humangenetik der Universität Magdeburg, wurde nach einleitenden Worten des derzeitigen Vorsitzenden der DGRM, Herrn **PD Dr. Koehn**, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, die Satzung der neu gegründeten AG Reproduktionsgenetik verabschiedet. Bei den anschließenden Vorstandswahlen wählte die Mitgliederversammlung den vierköpfigen Vorstand der AG, welcher danach intern wie folgt besetzt wurde: Vorsitzender: **Prof. Wieacker**; Stellvertreter: **Privatdozent Michael Ludwig**, Endokrinologikum Hamburg, und **Prof. Jörg Gromoll**, Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster; Schriftführerin: **Dr. Ute Hehr**, Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik Regensburg.

Von den Mitgliedern wurde die Bitte formuliert, für wichtige reproduktionsgenetische Fragestellungen aus der Praxis kurzfristig Empfehlungen zu erarbeiten, welche dann u. a. auch für entsprechende Verhandlungen mit den Krankenkassen zur Begründung der Kostenübernahme herangezogen werden könnten. Entsprechende Themenschwerpunkte für die Erarbeitung solcher Richtlinien, aber auch für die nächste Arbeitstagung der AG im kommenden Jahr in Münster, werden vom Vorstand gerne entgegen genommen.

Der wissenschaftliche Teil der Veranstaltung begann am nächsten Tag unter der Leitung von Herrn **Prof. Wieacker** mit einer Sitzung zum Thema „**Genetische Diagnostik weiblicher Fertilitätsstörungen**“. Hier gab zunächst **Prof. Franz Geisthövel** aus Freiburg eine aktuelle Übersicht über die komplexe Problematik der „Klassifikation und genetischen Fragestellungen des Hyperandrogenismus“.

Prof. Eberhard Schwinger vom Institut für Humangenetik der Universität Lübeck sprach anschließend zum Thema „Abklärung genetischer Ursachen habitueller Aborte“. Er betonte dabei insbesondere auch in Hinblick auf die Möglichkeiten der Polkörperdiagnostik vor IVF/ICSI die große Häufigkeit von etwa 60 % Chromosomenaberrationen im untersuchten Abortmaterial in eigenen Untersuchungen an über 1400 Fällen. Interessanterweise betreffen die häufigsten autosomalen Aneuploidien in diesen Spontanaborten und auch im frühen Embryo dieselben Chromosomen (Daten von Abdelhadi et al., 2003), in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit sind dies Trisomien für die Chromosomen 16, 15, 21, 22, 13 und 18. Ursächlich weisen sowohl Spermien als auch Eizellen zu etwa 10 % Aneuploidien auf. Allerdings betreffen die Chromosomenfehlverteilungen infolge von Nondisjunction in Eizellen die Chromosomen der E- und G-Gruppe deutlich häufiger als die Chromosomen der A- und B-Gruppe, während die Nondisjunctionrate in Spermien etwa gleichmäßig über alle Chromosomen verteilt ist.

Im Anschluß gab **Prof. Wieacker** einen Überblick über genetische Ursachen der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz. Er betonte dabei neben einer Abklärung immunologischer Ursachen, wie Autoimmunerkrankungen, die Bedeutung einer Karyotypisierung dieser Patientinnen, da je nach Studie bei bis zu ca. 45 % der Frauen mit einer primären Amenorrhoe und bei bis zu ca. 25 % der Frauen mit einer sekundären Amenorrhoe eine ursächliche Chromosomenstörung nachweisbar ist. Als weitere genetische Ursachen sind Stoffwechseldefekte wie Galaktosämie, aber auch Enzymdefekte der Steroidsynthese sowie seltenere monogene Defekte der Gonadotropin-Signalkaskade zu bedenken. Insbesondere in Hinblick auf das Erkrankungsrisiko für die Nachkommen ist auch das Vorliegen einer

Prämutation für das Martin-Bell-Syndrom (Fragiles X-Syndrom) differentialdiagnostisch zu erwägen. Immerhin entwickeln etwa 21 % der Anlageträgerinnen für diese häufige genetische Form der mentalen Retardierung eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz. Auf der anderen Seite wird geschätzt, daß ca. 2–14 % der Fälle einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz auf eine solche ursächliche Prämutation im FMR1-Gen zurückgehen. Auch einige genetisch bedingte, spätmanifeste Muskelerkrankungen, wie z. B. die myotone Dystrophie oder auch die proximale myotone Myopathie, können bereits in der Frühphase mit der Entwicklung einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz einhergehen.

Die Sitzung zum Thema „**Genetische Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen**“ wurde von **Prof. Wolfgang Engel**, Institut für Humangenetik der Universität Göttingen, geleitet. In seinem Vortrag „Chromosomale und syndromale Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen“ bestätigte **Dr. Dieter Meschede (Köln)** die deutlich erhöhte Rate an mikroskopisch sichtbaren Chromosomenstörungen in Abhängigkeit vom Spermienbefund (ca. 13,7 % bei Azoospermie und ca. 4,6 % bei Oligozoospermie) als klare Indikation für eine Karyotypisierung insbesondere auch in Hinblick auf die Risiken für die Nachkommen (erhöhtes Risiko für Aborte oder auch chromosomal bedingte angeborene Fehlbildungen oder Entwicklungsstörungen). Bis heute gibt es keine allgemein anerkannten Kriterien für die Indikationsstellung einer Karyotypisierung zur Abklärung der männlichen Fertilitätsstörung, aus der Fachliteratur läßt sich die vielfach verwendete Indikation einer Spermienkonzentration ≤ 5 Mio/ml nicht begründen. Bei einem kleinen Anteil infertiler Männer ist die testikuläre Funktionsstörung Teilsymptom einer systemischen syndromalen Erkrankung. Bei etwa 1 % der Patienten gelingt mit einer erweiterten klinisch-geneti-

schon Diagnostik die Zuordnung zu einem bekannten Syndrom, für weitere 1–2 % der Patienten kann eine solche aufgrund des „syndromalen Aspektes“ vermutet werden (Übersicht zu syndromalen Formen männlicher Infertilität in Reproduktionsmedizin Heft 2/2000, 147 ff).

Prof. Manfred Stuhmann-Spangenberg, Institut für Humangenetik der Universität Hannover, umriß in seinem Vortrag zur „Molekulargenetischen Diagnostik bei obstruktiver Azoospermie“ das breite Spektrum der Manifestationen der Cystischen Fibrose (CF) und empfahl für alle Fälle einer obstruktiven Azoospermie, die nicht offensichtlich durch externe Faktoren bedingt oder mit Nierenfehlbildungen assoziiert ist, vor der Durchführung einer assistierten Reproduktion eine genetische Beratung und einen CFTR-Gentest des Betroffenen und seiner Partnerin. Findet sich eine typische CFTR-Mutation bei der Partnerin eines CBAVD-Patienten mit Homozygotie oder Compound-Heterozygotie für CFTR-Mutationen, ist von einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 50 % für eine CF (incl. CBAVD bei männlichen Nachkommen) auszugehen, es sei denn, der CBAVD-Betroffene ist homozygot für das 5T-Allel in Intron 8 des CFTR-Gens. Findet sich bei der Partnerin keine Mutation, sinkt das CF-Risiko der Nachkommen von a priori ca. 2 % je nach ethnischer Herkunft und Detektionsrate auf ca. 0,3 % bis ca. 1,2 %. Ist die Partnerin heterozygot für IVS8-5T, sollte zusätzlich die Länge des IVS8-TG-Repeats bestimmt werden, da die Anzahl der TG-Repeat-Einheiten mit der Expressivität und der Penetranz von IVS8-5T assoziiert ist.

Prof. Jörg Gromoll, Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster, bestätigte in seinem Beitrag zur „Gendiagnostik bei männlicher Infertilität“, daß bei ca. 1–10 % der Männer mit einer Azoospermie oder schwerem OAT-Syndrom Mikrodeletionen auf dem Y-Chromosom nach-

weisbar sind. Vor assistierter Reproduktion sollten diese Paare im Rahmen einer genetischen Beratung auf die Weitergabe dieser Mikrodeletionen an die Nachkommen hingewiesen werden. In seltenen Fällen können auch Mutationen in verschiedenen Hormon- oder Rezeptorgenen ursächlich zum Auftreten einer männlichen Fertilitätsstörung beitragen, insbesondere eine diesbezüglich auffällige Familienanamnese oder auch spezifische Hormonkonstellationen sollten hier Anlaß zu einer erweiterten molekularen Diagnostik sein.

Die Sitzung zu „**Risiko für Schwangerschaft und Geburt nach assistierter Reproduktion**“ wurde von **Privatdozent Dr. Michael Ludwig** aus Hamburg geleitet. Im ersten Vortrag berichtete **Dr. Annegret Geipel** aus dem Perinatalzentrum des Universitätsklinikums Bonn über „Spezielle Aspekte der Pränataldiagnostik im ersten und zweiten Trimenon bei Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion“. Aufgrund des erhöhten Alters der Schwangeren nach assistierter Reproduktion sind für viele Paare die Möglichkeiten der vorgeburtlichen Diagnostik zur Abklärung eines erhöhten Aneuploidierisikos zu diskutieren. Da mit dem Serumscreening im zweiten und auch im ersten Trimester nach ART signifikant häufiger falsch positive Befunde erhoben werden, als für Spontankonzeptionen, empfiehlt sich alternativ die auch für Mehrlinge einsetzbare fetale Nackentransparenzmessung im ersten Trimenon, möglichst kombiniert mit der Darstellung des Nasenknochens. Ergänzend sollte zusätzlich eine Ultraschallfeindiagnostik inkl. fetaler Echokardiographie in der 20.–22. SSW angeboten werden.

Der aktuelle Kenntnisstand zu „Imprintingfehlern bei IVF-Kindern“ wurde von **Prof. Bernhard Horsthemke**, Direktor des Institutes für Humangenetik am Universitätsklinikum Essen, dargelegt. In den letzten zwei Jahren

wurde mehrfach über das Auftreten von spezifischen Imprintingfehlern bei Kindern nach ART berichtet. Drei Fallberichte aus Deutschland, Norwegen und den USA betreffen Kinder mit Angelman-Syndrom (AS), einer seltenen neurogenetischen Erkrankung. Bei einer amerikanischen, einer britischen und einer französischen Untersuchung von Patienten mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS), einer Großwucherkrankung mit Neigung zu Nierentumoren, wurde übereinstimmend gefunden, daß gegenüber der Normalbevölkerung 3–6mal so häufig ART eingesetzt worden war. Aufgrund dieser Berichte wurde über eine ursächliche Bedeutung der Techniken der assistierten Reproduktion für das Auftreten solcher durch Imprintingdefekte verursachten Erkrankungen diskutiert. Für diese Hypothese spricht, daß während der frühen Embryogenese, die bei ART in vitro abläuft, wichtige epigenetische Umprogrammierungen erfolgen, die durch bestimmte Kulturbedingungen gestört werden könnten. Außerdem weist das BWS deutliche Ähnlichkeiten zu dem aus der Veterinärmedizin bekannten „Large offspring“-Syndrom nach Embryonenkultur auf. Auch für diese Tiere konnten inzwischen charakteristische Veränderungen des genomischen Imprints nachgewiesen werden. Alternativ ist aber auch denkbar, daß ein ätiologischer Zusammenhang zwischen bestimmten Formen von Subfertilität und einer Prädisposition zu Imprintingfehlern besteht. Auch wenn derzeit keine Indikation für ein generelles Screening von Schwangerschaften nach ART auf Vorliegen solcher klinisch relevanten Imprintingfehler besteht, sollten doch eine systematische Erfassung und Aufarbeitung dieser Fälle sowie eine weitere Abklärung der Entstehung solcher Imprintingfehler angestrebt werden, um mittelfristig mögliche Einflußfaktoren identifizieren zu können.

Durch **Privatdozent Michael Ludwig** vom Endokrinologikum Hamburg wurden abschließend die aktuellen deutschen und internationalen Daten zur „Sterilität als Risikofaktor für Schwangerschaft und Geburt nach assistierter Reproduktion“ vorgestellt. Während unter Spontankonzeptionen in ca. einer von 15 Schwangerschaften eine schwere Fehlbildung zu finden ist, ist dies unter Neugeborenen nach ICSI auf etwa jede 12. erhöht. Interessanterweise scheint dieses allgemeine Risiko nach IVF nicht wesentlich geringer zu sein. Als wichtiges Ergebnis der sehr sorgfältig ausgeführten deutschen Studie bleibt festzuhalten, daß dieses erhöhte Risiko nach IVF/ICSI möglicherweise überwiegend auf Risikofaktoren des Paares selbst zurückgeht und nicht auf die assistierte Reproduktion. Ferner finden sich vermehrt Risiken in Schwangerschaftsverläufen nach assistierter Reproduktion. Dies betrifft z. B. das Risiko der Präeklampsie, der intrauterinen Wachstumsretardierung und der Frühgeburtlichkeit. Ein Erklärungsmodell hierfür mag eine generell gestörte Implantation sein, die einerseits zur Sterilität selbst, andererseits zu den Schwangerschaftsrisiken beiträgt. Weitere Studien sind notwendig, um diese Risiken besser einschätzen zu können. Dieses erhöhte Fehlbildungsrisiko und das besondere Risikoprofil der Kinderwunschpaare unterstreicht klar die Bedeutung einer sorgfältigen Vordiagnostik der Paare vor assistierter Reproduktion inkl. genetischer Diagnostik und Beratung.

Für die letzte Sitzung zu „**aktuellen reproduktionsmedizinischen Ansätzen für eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse nach ART**“ unter Leitung von **Prof. Wolfgang Würfel** aus München waren unter insgesamt 8 eingereichten Abstracts 3 für einen Kurzvortrag ausgewählt worden. Zunächst berichtete **Privatdozent Egbert Schulze** aus Heidel-

berg über die „Pränataldiagnostik und -therapie des Adrenogenitalen Syndroms bei Patientinnen mit Hyperandrogenämie oder PCO-Syndrom“. Frau **Dr. Tina Buchholz** aus München gab anschließend einen Überblick über die bisherigen Ergebnisse ihres Zentrums bei der „Polkörperdiagnostik bei Translokationsträgerinnen – Möglichkeiten und Grenzen“. Frau **Dr. Bärbel Grossmann** aus Mainz stellte abschließend die aktuellen Daten von drei kooperierenden Zentren zur Polkörperanalyse für die Aneuploidiediagnostik vor: „Polkörperchendiagnostik mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung: erste Ergebnisse bei 300 Patientinnen und Entwicklung alternativer Probensets“.

Alle 8 eingereichten Abstracts wurden im Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2004; 1: 43–45 veröffentlicht.

Abschließend danken die Organisatoren ganz herzlich den engagierten Referenten und Moderatoren für das gute Gelingen der wissenschaftlichen Veranstaltung sowie den Firmen CytoChemia, Dr. Kade, Ferring, Gynemed, Organon, Pfizer und Serono für deren großzügige Unterstützung dieser ersten Arbeitstagung der AG Reproduktionsgenetik. Möge sie der Wegbereiter sein für einen regelmäßigen und ertragreichen Austausch und die Realisierung neuer interdisziplinärer Projekte zwischen den in der deutschen Reproduktionsgenetik tätigen Kolleginnen und Kollegen im Interesse der uns anvertrauten Patientinnen und Patienten.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Ute Hehr
Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik
D-93047 Regensburg, Hemauerstraße 1
E-Mail:
ute.hehr@humangenetik-regensburg.de*