

Masterarbeit

Genetische Aspekte der prämaternen Ovarialinsuffizienz und Ovardysgenese

eingereicht von

Dr. med. univ. Helena Bralo

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

(M.Sc)

Medizinische Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Humangenetik

unter der Anleitung von Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek

Graz, 07.09.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, den 07.09.2023

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Masterarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst möchte ich mich beim Herrn Univ.- Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek bedanken, für die ausgezeichnete Betreuung meiner Masterarbeit sowie die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch unseren Dozenten für die vielen spannenden Vorträge und die anregenden Diskussionen.

Des Weiteren möchte ich meinen Studienkolleginnen; Dr. Leila Roncery und Rueda Badar danken für die tolle Zeit während des Studiums und die daraus entstandene wunderbare Freundschaft, die uns verbindet.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	6
ABKÜRZUNGEN	7
ZUSAMMENFASSUNG	8
ABSTRACT	9
1. PRÄMATURE OVARIALINSUFFIZIENZ	10
1.1. DEFINITION	10
1.2. ÄTIOLOGIE	10
1.3. PRÄVALENZ	11
1.4. KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE MANIFESTATION	12
1.5. GESUNDHEITLICHE ASPEKTE UND FOLGEN	13
1.5.1. <i>Fertilität und Kinderwunsch</i>	13
1.5.2. <i>Knochengesundheit und das kardiovaskuläre System</i>	14
1.5.3. <i>Psycho-soziale/sexuelle Aspekte bei einer POI</i>	15
1.6. THERAPEUTISCHES VORGEHEN BEI POI	17
1.6.1. <i>Therapie bei Kinderwunsch und POI</i>	17
1.6.2. <i>Hormonersatztherapie (HRT)</i>	18
2. GENETISCHE ASPEKTE DER PRÄMATUREN OVARIALINSUFFIZIENZ	19
2.1. MUTATION IM FRAGILE-X-MENTAL-RETARDATION 1 (FMR1)- GEN	20
2.1.1. <i>Pathomechanismus bei der FMR1-Prämutation/Vollmutation</i>	20
2.1.2. <i>Fragile-X assoziierte prämatüre Ovarialinsuffizienz (FXPOI)</i>	21
2.1.3. <i>Fragile-X assoziiertes Tremor/Ataxie Syndrom (FXTAS)</i>	22
2.1.4. <i>Fragile-X-Syndrom (FXS)</i>	23
2.1.5. <i>Molekulargenetische Diagnostik</i>	24
2.2. ULLRICH-TURNER SYNDROM	26
2.2.1. <i>Pathogenetische Veränderungen beim Ullrich Turner Syndrom/Mosaik</i>	27
2.3. GONADENDYSGENESIE (46 XY)/ SWYER SYNDROM	28
2.4. GONADEN-/OVARDYSGENESIE (46, XX)	30
2.5. TESTIKULÄRE FEMINISIERUNG / KOMPLETTE ANDROGENREZEPTOR-RESISTENZ (46, XY)	30
2.6. TRIPLE-X-SYNDROM (47, XXX)	31
3. GENETISCHE ASPEKTE DER IMMUNOLOGISCHEN POI	33
3.1. MUTATION DES AUTOIMMUN-REGULATOR-GEN (AIRE)	33

3.2.	AUTOIMMUNES POLYGLADULÄRES SYNDROM TYP 2 / SCHMIDT-CARPENTER-SYNDROM	34
4.	DISKUSSION	36
5.	LITERATUR	39

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.; DIE PRÄVALENZ EINER PRÄMATUREN OVARIALINSUFFIZIENZ.....	11
ABBILDUNG 2.; KLINISCHE UND LABORCHEMISCHE MANIFESTATION DER PRÄMATUREN OVARIALINSUFFIZIENZ (POI).....	12
ABBILDUNG 3.; GESUNDHEITLICHE ASPEKTE DER PRÄMATUREN OVARIALINSUFFIZIENZ (POI).....	13
ABBILDUNG 4.; KLINISCHE MANIFESTATION DER GONADALEN FUNKTION BEI ULLRICH- TURNER-SYNDROM/MOSAIK.....	27
ABBILDUNG 5.; DAS AUTOIMMUNE POLYGLANDULÄRE SYNDROM (APS-1 UND-2) IN ASSOZIATION MIT EINER POI UND ANDEREN ERKRANKUNGEN.....	34

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1.; GENDEFEKTE IN ASSOZIATION MIT DER POI.....	19
TABELLE 2.; KORRELATION DER ANZAHL DER CGG-REPEATS MIT DER PHÄNOTYPISCHEN AUSPRÄGUNG.....	21

Abkürzungen

AIRE	Autoimmun Regulator
AMH	Anti-Müller Hormon
APECED	autoimmune Polyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermale Dystrophie/Dysplasie
APS	Autoimmunes polyglanduläres Syndrom
AR	Androgenrezeptor
CGG Triplett	Cytosin-Guanin-Guanin Triplett
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FISH	Fluoreszenz-In Situ-Hybridisierung
FSH	Follikelstimulierenden Hormons
FMRP	Fragile-X-mental retardation protein
FMR1	Fragile-X-mental-retardation 1
FXPOI	Fragile-X assoziierte prämatüre Ovarialinsuffizienz
FXTAS	Fragile-X assoziiertes Tremor/Ataxie Syndrom (FXTAS)
HRT	Hormonersatztherapie
MAP3K1-Gen	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 1 Gen
NR5A1-Gen	Nuclear receptor subfamily 5 group A member 1
POI	Prämatüre Ovarialinsuffizienz
PRP	Platelent-Rich Plasma
SRY Region	Sex-determining region Y
SF1	Steroidogener Faktor 1

Zusammenfassung

Die vorzeitige gonadale Insuffizienz oder prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) stellt ein heterogenes Bild von Erkrankungen dar und ist charakterisiert durch primäre oder sekundäre Amenorrhoe und Verlust der ovariellen Funktion vor dem 40. Lebensjahr.

Pathophysiologisch kann es zu einer Störung der Geschlechtsdifferenzierung wie bei einigen Fällen der Ovardysgenese kommen, aber auch zu einer inadäquaten Anlage des Follikelpools am Ovar, sowie einem beschleunigten Abbau und einem damit verbundenen vorzeitigen Verbrauch des ovariellen Follikelpools.

Die gesundheitlichen Folgen, insbesondere der Verlust der Fertilität, stellt für die Betroffenen eine lebensverändernde Diagnose dar und hat unmittelbare Folgen auf Familienplanung und Paarbeziehung der Betroffenen. Des Weiteren wirkt sich der unphysiologische Hormonmangel zum einen negativ auf die Knochengesundheit aus und zum anderen führt dieser langfristig zu gesteigerter kardiovaskulärer Morbidität und somit gesteigerter Mortalität der Betroffenen im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Die zugrundeliegende Ätiologie kann mit genetischen, autoimmunologischen, infektiösen und iatrogenen Aspekten in Verbindung stehen. Bei den meisten Fällen der POI bleibt die Ätiologie unklar. Bei etwa 20 bis 25 % der Betroffenen mit POI werden genetische Ursachen beschrieben.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die genetischen Aspekte der vorzeitigen gonadalen Insuffizienz erläutert.

Abstract

Premature gonadal insufficiency presents a heterogeneous picture of diseases and is characterized by primary or secondary amenorrhea and loss of ovarian function before the age of 40.

Pathophysiologically, there can be a disruption in sex differentiation, as in some cases of ovarian dysgenesis, but it can also be caused by accelerated degradation of the ovarian follicular pool as in premature ovarian insufficiency.

The health consequences, in particular the loss of fertility, represent a life-changing diagnosis for those affected and have direct consequences for family planning and couple relationships. Furthermore, the unphysiological lack of hormones has negative effect on bone health and also increased cardiovascular morbidity and mortality for those affected when compared to the normal population.

The underlying etiology may be related to genetic, autoimmune, infectious, and iatrogenic aspects. In most cases of POI, the etiology remains unclear. Genetic causes are described for about 20-25% of those affected with POI.

In this work, the genetic aspects of premature gonadal insufficiency are presented.

1. Prämatüre Ovarialinsuffizienz

1.1. Definition

Die prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) oder vorzeitige Menopause ist definiert als das vorzeitige Erlöschen der ovariellen Funktion vor dem 40. Lebensjahr. Die Definition einer POI leitet sich aus der aktuellen Leitlinie der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und beinhaltet folgende Kriterien [ESHRE Guideline 2016]:

- primäre oder sekundäre Oligo/Amenorrhoe mindestens vier bis sechs Monate bestehend.
- Erhöhung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) auf > 25 IU/l, mindestens zweimal im Abstand von vier Wochen gemessen.

1.2. Ätiologie

Die Ätiologie der POI ist heterogen und kann mit genetischen, immunologischen, infektiösen und iatrogenen Aspekten in Verbindung stehen. Bei der Mehrheit der POI-Fälle handelt es sich um eine idiopathische Form.

1.3. Prävalenz

In der Literatur wird die Prävalenz der POI bei 1 % beschrieben [Conway et al., 2000; Coulam et al., 1986].

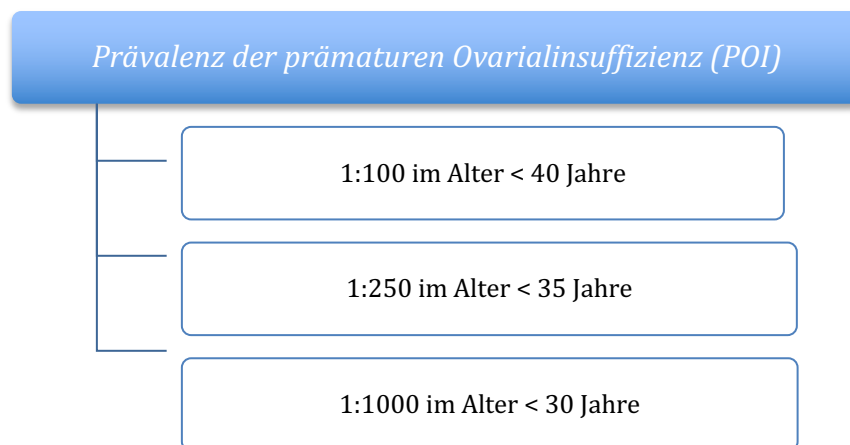


Abbildung 1.; Die Prävalenz der prämaternen Ovarialinsuffizienz [Coulam et al., 1986]

1.4. Klinische und laborchemische Manifestation

Die klinische Manifestation einer POI ist variabel. Neben Amenorrhoe-/Oligomenorrhoe treten meistens typische Symptome des Östrogenmangels wie vasomotorische Störungen mit Hitzewallungen und Schweißausbrüchen, Schlafstörungen, psychischen Veränderungen und urogenitalen Beschwerden auf.

Laborchemisch manifestiert sich die POI als hypergonadotroper Hypogonadismus und Hypoöstrogenismus. Das Anti-Müller-Hormon (AMH) ist deutlich erniedrigt oder unter der Nachweisgrenze.

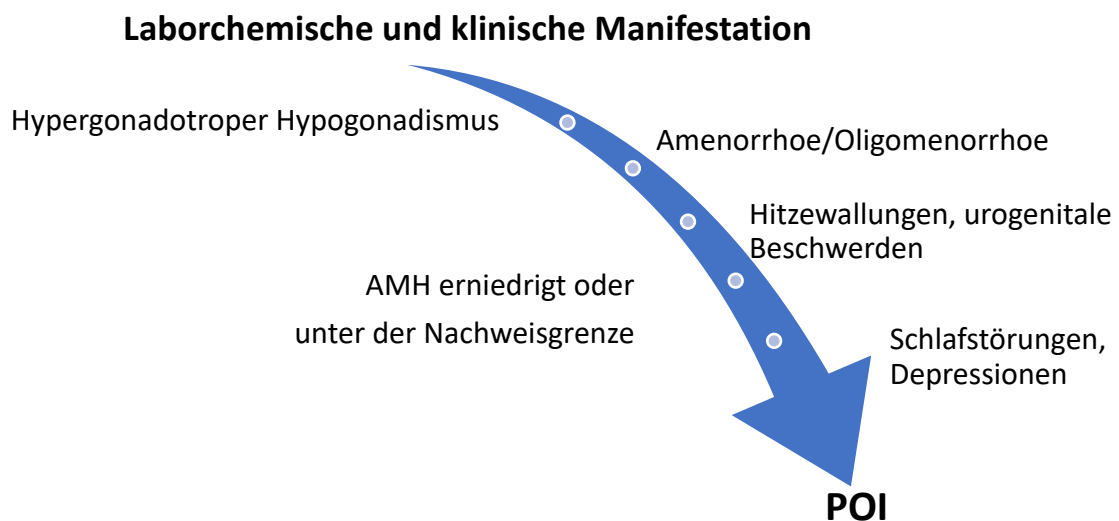


Abbildung 2.: Klinische und laborchemische Manifestation der prämenopausalen Ovarialinsuffizienz (POI)

1.5. Gesundheitliche Aspekte und Folgen

Die POI hat unmittelbar, kurzfristige sowie langfristige negative Auswirkungen auf die Gesundheit der Betroffenen und betrifft; die Fertilität, Knochengesundheit und die kardiovaskuläre Gesundheit sowie psychosoziale und sexuelle Gesundheit.

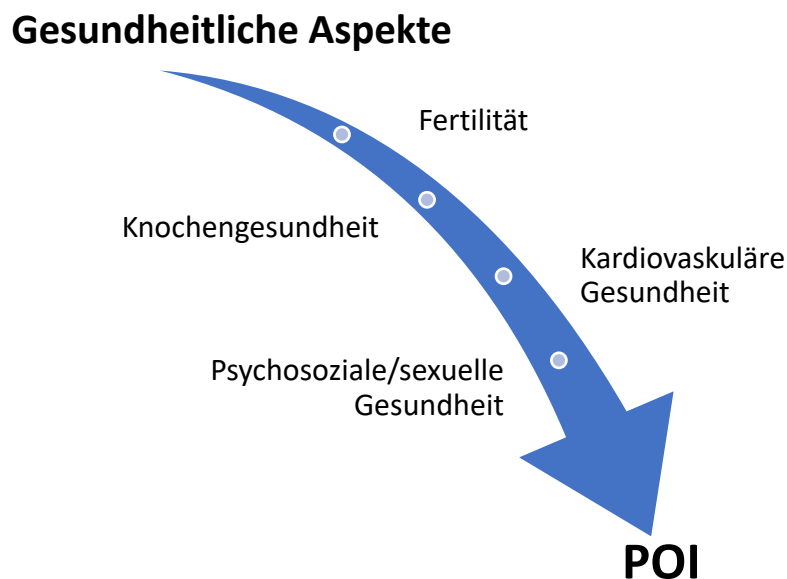


Abbildung 3.; Gesundheitliche Aspekte der prämenstruellen Ovarialinsuffizienz (POI)

1.5.1. Fertilität und Kinderwunsch

Bei Oligo-/Anovulation und einer deutlich reduzierten ovariellen Reserve ist die Fertilität bei Frauen mit einer POI deutlich reduziert. Die spontane Schwangerschaftsrate bei POI-Patientinnen bei noch sporadisch vorliegenden ovulatorischen Zyklen liegt bei ca. 5 % [Kim et al., 1997]. Bei bereits manifester POI ist die Umsetzung des Kinderwunsches nur noch durch eine Adoption oder Eizellspende möglich.

Neben der reduzierten Fertilität verursacht die POI auch vielfältige Symptome und Beschwerden des Östrogenmangels. Es werden kurzfristig auftretende psychovegetative und urogenitale Beschwerden als auch mittel- und langfristige Auswirkungen des Hypoöstrogenismus wie Osteopenie und Osteoporose sowie kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben.

1.5.2. Knochengesundheit und das kardiovaskuläre System

Der Östrogenmangel bei POI-Patientinnen hat zum einen negative Auswirkungen auf die Knochengesundheit, zum anderen führt dieser zu gesteigerter kardiovaskulärer Morbidität.

Die Abnahme der Knochendichte führt zu einem erhöhten Risiko für Osteoporose und somit gesteigerter Frakturrate bei den betroffenen Frauen.

Die Häufigkeit von Osteoporose bei POI-Frauen liegt zwischen 8-14 % und ist somit erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung [Popat et al., 2009].

Diese wird durch Risikofaktoren wie Rauchen, Bewegungsmangel, Vitamin D- und Kalzium-Mangel noch weiter gesteigert [Popat et al., 2009].

Daher sollte für diese Risikogruppen eine ausreichende Supplementation von Kalzium und Vitamin D3 sichergestellt werden. Vom Dachverband der Osteologie wird eine Kalziumzufuhr von 1000 mg und Vitamin D3 in einer Dosierung von 800 bis 1000 IE täglich, sowie Vermeidung von obengenannten Risikofaktoren empfohlen [Thomasius et al., 2018].

Eine Knochendichtemessung (DXA-Scan) sollte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zur Bestimmung der Basisknochendichte durchgeführt werden und muss bei normaler Knochendichte und adäquat eingestellter Hormonersatztherapie (HRT) nicht wiederholt werden [ESHRE Guideline 2016].

Bei manifester Osteoporose sollte eine Knochendichtemessung ab dem Zeitpunkt der Initialmessung alle 2 bis 5 Jahre laut der ESHRE-Guideline wiederholt werden

und die Patientin entsprechend internistisch-osteologisch angebunden werden [ESHRE Guideline 2016].

Des Weiteren haben Frauen unabhängig von der Ursache der POI ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen zu erkranken [Roeters et al.,2016]. Dazu zählen endotheliale Dysfunktion, Arteriosklerose, ungünstigerer Lipidstatus, Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko für die Entstehung des metabolischen Syndroms [Podfigurna-Stopa et al.,2016].

Insbesondere die vaskuläre endotheliale Dysfunktion, welche durch den Wegfall der östrogenschützenden Wirkung negativ begünstigt wird, stellt einen wichtigen Risikofaktor für die erhöhte Mortalität der betroffenen POI-Frauen im Vergleich zur Normalbevölkerung dar [Rocca et al. 2006, Kalantaridou et al.,2004].

Einige Arbeiten zeigen in diesem Zusammenhang eine Assoziation zwischen unbehandelter POI und einer um zwei Jahre verkürzten Lebenserwartung der Betroffenen im Vergleich zur Normalbevölkerung. [Ossewaarde et al.,2005].

Dem entsprechend sollte eine Vermeidung oder Minimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren angestrebt werden. Zudem sollte eine jährliche internistische Vorstellung erfolgen.

1.5.3. Psycho-soziale/sexuelle Aspekte bei einer POI

Die Diagnose einer POI stellt ein traumatisches „Life-Event“ dar und bedeutet aus psycho-sozialer Sicht das Ende der Multioptionalität im Leben der betroffenen Frauen. Bei den betroffenen Frauen führt dies zu einer schweren Verlusterfahrung. Dementsprechend werden alle Phasen der Trauererfahrung klinisch ersichtlich. Häufig berichten die betroffenen POI-Frauen über Kontrollverlust über den eigenen Körper oder das eigene Leben, Verunsicherung des Selbstbildes, Angst den Partner zu verlieren sowie Angst vor dem Verlust der sozialen Anerkennung. Dies kann zum sozialen Rückzug bis zur Depression führen [Schmidt et al., 2011].

Die Empathie des Partners und Zugehörigkeit in der Beziehung sind wesentliche Faktoren im Bewältigungsprozess. Aus diesem Grund sollte der Partner frühzeitig

einbezogen werden und eine Kommunikation in der Partnerschaft aktiv unterstützt werden. In Aufklärungsgesprächen sollten alle bio-psycho-sozialen Konsequenzen berücksichtigt und mit der betroffenen Patientin/Paar besprochen werden.

Die sexuelle Zufriedenheit bei Frauen mit POI ist reduziert im Vergleich zu Frauen mit altersgerechter Menopause. Bei 50 % aller betroffenen Frauen werden sexuelle Dysfunktionen beschrieben [Nappi et al., 2019].

Häufig berichten betroffene Frauen über urogenitale Symptome wie vaginale Trockenheit, Dysurie und Dyspareunie. Häufig werden lokal-vaginale Östrogene empfohlen, um die Beschwerden zu lindern und den Frauen ein zufriedenstellendes Sexualleben zu ermöglichen. Die sexuelle Unzufriedenheit/Dysfunktion ist nicht nur auf das urogenitale Menopausensyndrom und daraus resultierende vaginale Trockenheit und Dyspareunie zurückzuführen, sondern bei der Mehrheit der betreffenden Frauen primär auf psycho-soziale Aspekte zurückzuführen [Singer et al., 2011].

Häufig berichten die Frauen über eine verminderte Libido und verminderte oder fehlende sexuelle Fantasie, welche primär auf psycho-soziale Aspekte zurückzuführen sind und in einer sexuellen Unzufriedenheit/Dysfunktion resultieren.

Frau Singer und Kollegen, konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass bei 50 % der betroffenen Frauen mit sexueller Dysfunktion, die Mehrheit der Frauen (69 % der betroffenen Frauen) eine Hormontherapie bekamen und trotz adäquater HRT über ein unzufrieden-stellendes Sexualleben berichteten.

Diese Arbeit zeigt eindrucksvoll die Komplexität der weiblichen Sexualität und ihre Abhängigkeit von psycho-sozialen Aspekten. Die sexuelle Dysfunktion wird nicht nur durch die biomedizinischen Faktoren wie ein Mangel an Sexualhormonen, sondern auch durch psycho-soziale Faktoren wie Selbstwertgefühl, Körperbild und interpersonelle Faktoren im Rahmen einer Partnerschaft sowie gesellschaftlicher Zugehörigkeit definiert [Bralo et al., 2023]. Deshalb muss die psycho-soziale Gesundheit und Sexualität bei der Betreuung der betroffenen POI-Frauen frühzeitig thematisiert werden und eine psychologische Unterstützung sollte frühzeitig und vor allem proaktiv angeboten werden [ESHRE Guideline 2016].

1.6. Therapeutisches Vorgehen bei POI

Die Therapie im Rahmen einer POI umfasst zum einen die Behandlung von akuten Östrogenmangelscheinungen und Vermeidung der damit verbundenen Spätfolgen, sowie ggf. eine zeitnahe Umsetzung des Kinderwunsches der betroffenen Paare.

1.6.1. Therapie bei Kinderwunsch und POI

Aufgrund des vorzeitigen Verlustes des ovariellen Follikelpools sollte eine zeitnahe Vorstellung in einem Zentrum für Reproduktionsmedizin erfolgen und es sollten die therapeutischen Optionen mit den betroffenen Frauen diskutiert werden.

Bei latentem Kinderwunsch und einer noch vorhanden ovariellen Restfunktion sollte eine Kryokonservierung von Metaphase-II-Oozyten oder Ovarialgewebe mit der Patientin frühzeitig diskutiert werden. Eine Kryokonservierung der Metaphase -II-Oozyten setzt eine hormonelle Stimulationsbehandlung von ca. 14 Tagen voraus und sollte bevorzugt angeboten werden [Bralo et al.,2023].

Bei bereits klinisch und laborchemisch manifester POI bleibt häufig die Adoption oder Eizellspende (derzeit in Deutschland nicht erlaubt) die einzige therapeutische Option den Kinderwunsch umzusetzen.

Autologe Stammzelltransplantation durch Injektion von autologen Knochenmarkstammzellen und PRP (Platelet-Rich Plasma) in das ovarielle Stroma, sowie Kryokonservierung von Ovarialgewebe und Re-Transplantation werden derzeit in diversen Studien diskutiert [Bralo et al.,2023].

Bei Patientinnen mit definitiv abgeschlossener Familienplanung und fehlendem Kinderwunsch sollte eine sichere Kontrazeption angeboten werden, da immerhin 5 % aller POI- Frauen schwanger werden können [Gleisner et al.,2009]. Es können alle klassischen kombinierten Kontrazeptiva angewendet werden, bevorzugt mit

natürlichem Östrogen wie z.B. Zoely (Estradiol 1,5 mg Nomegestrolacetat 2,5 mg und) [Bralo et al., 2023].

1.6.2. Hormonersatztherapie (HRT)

Eine Hormonersatztherapie (HRT) sollte zur Behandlung von Östrogenmangelerscheinungen (insbesondere vasomotorischen Symptomen sowie urogenitalen Beschwerden) angeboten werden. Des Weiteren wirkt sich eine HRT positiv auf die endotheliale, sowie metabolische Funktion und den Knochenstoffwechsel aus und ist zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen sowie der Osteoporose indiziert [ESHRE Guideline 2016]. Die HRT sollte zumindest bis zum Einsetzen des natürlichen Menopausenalters konsequent, kontinuierlich und richtig dosiert durchgeführt werden.

Im Rahmen der HRT können orale oder transdermale Östrogene angewendet werden [Bralo et al.2023].

Aufgrund des günstigeren Effekts auf die Knochengesundheit und das kardiovaskuläre Profil sollten natürliche Östrogene wie 17- β Östrogen dem Ethinylöstradiol bevorzugt werden [Bralo et al.,2023].

Das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei Anwendung einer HRT vor dem natürlichen Menopausenalters scheint nicht erhöht zu sein.

2. Genetische Aspekte der prämaternen Ovarialinsuffizienz

Bei etwa 20 bis 25 % der Betroffenen mit POI werden genetische Ursachen beschrieben [Persani et al.,2010]. Eine Auflistung der aktuell bekannten Gene in Assoziation mit einer POI nach Rossetti et al. 2017 wird in *Tabelle 1.* dargestellt.

Gendefekte assoziiert mit der POI	Häufigkeit in %
<u>X chromosomale Defekte</u>	
FMR1 Prämutation	3–15%
Turner Syndrom/Mosaik	4–5%
Triple-X Syndrom	1–4%
DIAPH2 Mutationen	unbekannt
BMP15 Mutationen	1.5 – 12%
PGRMC1 Mutationen	1.5%
<u>Autosomale Defekte</u>	
Galaktosämie (GALT)	selten
BPES (FOXL2)	
APECED (AIRE)	
Mitochondriale Defekte (POLG)	
Demirhan Syndrom (BMPR1B)	
PHP1a (GNAS)	
Ovarioleukodystrophie (EIF2B)	
AtaxiaTelangiectasia (ATM)	
Perrault Syndrom (HSD17B4, HARS2, CLPP, LARS2, C10ORF2)	
Bloom Syndrom (BLM)	
Werner Syndrom (WRN)	
Swyer Syndrom 46 XY	
<u>Isolierte Defekte</u>	
FSH/LH Resistenz (FSHR and LHCGR)	0–1%
INHA Mutationen	0–11%
GDF9 Mutationen	1.4%
FOXL2 Mutationen	selten
FOXO3 Mutationen	2.2%
NOBOX Mutationen	0–6%
FIGLA Mutationen	1–2%
NR5A1 Mutationen	1.6%
LHX8 Mutationen	selten
Mutationen der DNA-Replikations-/Meiose- und DNA-Reparaturgenen: DMC1, MSH4, MSH5, SPO11, STAG3, SMC1β, REC8, POF1B, HFM1, MCM8, MCM9, SYC1, PSMC3IP, NUP107, FANCA, FANCC, FANCG	unbekannt

Tabelle 1.; Gendefekte in Assoziation mit der POI [Rossetti et al.,2017]

2.1. Mutation im Fragile-X-mental-retardation 1 (FMR1)- Gen

2.1.1. Pathomechanismus bei der FMR1-Prämutation/Vollmutation

Die Erstbeschreibung des FMR1-Gens erfolgte erstmalig 1991 [Wittenberger et al. 2007; Oberle et al. 1991; Verkerk et al., 1991]. Das FMR1-Gen ist in der Bande Xq27.3 des X-Chromosoms lokalisiert und enthält in der nicht translatierten Region im ersten Exon ein variables repetitives CGG-Triplett (CGG Repeat), dessen Länge normalerweise 29 bis 30 Repeats beträgt [Fu et al., 1991].

Physiologisch wird die Abfolge dieser Repeats an etwa jeder zehnten Stelle durch ein AGG-Triplett unterbrochen und somit eine Überexpression der CGG-Repeats damit verhindert.

Bei einer Verlängerung der CGG Repeats von 55 bis 200 spricht man von einer Prämutation und bei einer Repeatexpansion über 200 von einer Vollmutation.

Die pathologische CGG-Verlängerung führt zur erhöhten Transkription des FMR1-Gens, bei verringerter Translation und verringerten Spiegeln des Fragile-X-mental retardation protein (FMRP).

Bei einer Vollmutation kommt es durch den oben beschriebenen Mechanismus bei fehlender FMRP-Produktion zu einer kompletten Inaktivierung und Transkriptionsstilllegung im FMR1-Gen, was insbesondere bei Männern zum Fragile-X-Syndrom führt [Fu et al., 1991; Heitz et al., 1991].

Bei Prämutationsträgerinnen findet noch eine Restproduktion des FMRP statt, sodass diese vom Fragile-X- Syndrom nicht betroffen sind. In der Literatur wird eine Assoziation der FMR1-Prämutation mit der prämaturnen Ovarialinsuffizienz und dem Fragile-X assoziierten Tremor/Ataxie Syndrom (FXTAS) beschrieben.

Genotyp (CGG Repeat)	Interpretation	Phänotyp
5 bis 44	Normalbefund	Normalperson
45 bis 54	Intermediärbereich (Grauzone)	Normalperson
55 bis ~ 200	Prämutationsbereich	Normale männliche und weibliche Überträger des Fragile-X-Syndrom. Männliche und weibliche FXTAS-Patienten Frauen mit POI
ab ~ 200	Vollmutationsbereich	Männliche und weibliche Patienten mit Fragile-X-Syndrom Weibliche und männliche Überträger des Fragile-X-Syndrom

Tabelle 2.; Korrelation der Anzahl der CGG-Repeats mit der phänotypischen Ausprägung [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere FMR1-assoziierte Syndrome] abgerufen am 16.08.2023

2.1.2. Fragile-X assoziierte prämatüre Ovarialinsuffizienz (FXPOI)

Die Fragile-X assoziierte prämatüre Ovarialinsuffizienz (FXPOI) entsteht durch eine Prämutation im FMR1-Gen [Gleicher et al., 2009].

Die FMR1-Prämutation zählt mit einer Prävalenz zwischen 0,8 bis 12 % zu den häufigsten molekulargenetischen Ursachen der POI [Conway et al., 1998; Murray et al., 2014]. Die betroffenen Frauen weisen einen hypergonadotropen Hypogonadismus mit Amenorrhoe auf.

Das FMR1-Gen scheint einen Einfluss auf die ovarielle Follikulogenese zu haben, in dem es den Phosphatidylinositol-3-kinase (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) Signalweg [Rehnitz et al., 2021] über das FMRP beeinflusst. Während der

normalen Follikulogenese wird FMRP überwiegend in Granulosazellen exprimiert [Hinds et al.,1993].

Der Phosphatidylinositol-3-kinase (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) Signalweg kontrolliert somit die Granulosazellproliferation und die Aktivierung und Ruhigstellung des ovariellen Pools, sowie das Überleben der Primordialfollikel [Rehnitz et al.,2021].

Mutationen die mit erhöhtem FMR1-mRNA-Spiegel bei erweiterten CGG-Wiederholungen und damit verbundenen verringerten FMRP-Spiegeln einhergehen, können tatsächlich die Follikelentwicklung und den Aufbau der Primordialfollikelpool beeinträchtigen und somit zu einer POI führen. [Kong et al., 2017; Man et al.,2017].

Prämutationsträgerinnen sollten diesbezüglich über folgendes aufgeklärt werden; vor Umsetzung des Kinderwunsches sollte eine humangenetische Beratung im Hinblick auf das Vererbungsrisiko einer Vollmutation bei den Kindern und somit die Entstehung eines Fragile-X-Syndroms kommuniziert werden [Hagerman et al.,2017].

Des Weiteren sollen Betroffene auch über das Risiko eines Fragile-X assoziierten Tremor/Ataxie Syndrom (FXTAS) beraten werden.

2.1.3. Fragile-X assoziiertes Tremor/Ataxie Syndrom (FXTAS)

FMR1-Prämutationsträger können das sogenannte Fragile-X assoziierte Tremor/Ataxie Syndrom (FXTAS) entwickeln. Es handelt sich hier um eine spät manifeste neurodegenerative Störung, die bei 80 % der Betroffenen zu Symptomen wie; Intensionstremor, Gangataxie, meistens jedoch beide Symptome [Leehey et al.,2007]. Des Weiteren werden vorzeitige Demenz, psychiatrische Störungen, periphere Neuropathie, Parkinsonismus sowie Impotenz und Inkontinenz beschrieben. [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere FMR1-assoziierte Syndrome

https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020_12_10_LL_FRAX_Final_078-007.pdf, abgerufen am 15.07.2023]

Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist ein neuronaler Zelluntergang bei erhöhter Toxizität überexprimierter FMR1-mRNA bei pathologischer Verlängerung der CGG-Repeats bei gesteigerter pathologischer Transkriptionsrate und Reduktion der Translationsrate an FMRP. [Primerano et al.,2002; Kenneson et al.,2001]. Jedoch scheinen die zellulären Mechanismen nach dem aktuellen Kenntnisstand weiterhin unklar zu sein [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere FMR1-assoziierte Syndrome https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020_12_10_LL_FRAX_Final_078-007.pdf, abgerufen am 15.07.2023].

Das Risiko bei Männern mit einer FMR1-Prämutation an FXTAS zu erkranken ist altersabhängig und liegt bei 17 bis 75 %. [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere FMR1-assoziierte Syndrome https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020_12_10_LL_FRAX_Final_078-007.pdf, abgerufen am 15.07.2023].

Das FXTAS tritt bei Prämutationsträgerinnen viel seltener auf [Grigsby et al., 2005].

2.1.4. Fragile-X-Syndrom (FXS)

Das Fragile-X-Syndrom (FXS) gehört zu der am häufigsten vererbaren Form kognitiver Entwicklungsverzögerung und entsteht durch eine Vollmutation im FMR1-Gen.

Betroffene weisen kognitive Entwicklungs- und Verhaltensauffälligkeiten unterschiedlichen Ausmaßes auf, von leichten Lernschwierigkeiten bis zur schwerwiegenden geistigen Behinderung.

Des Weiteren werden somatischen Merkmale beschrieben wie große Ohren, langes schmales Gesicht, vorspringende Stirn, vorspringendes eckiges Kinn, hoher Gaumen, postpubertäre Makroorchidie, Mitralklappenprolaps, Sehstörungen [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere

FMR1-assoziierte Syndrome https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020_12_10_LL_FRAX_Final_078-007.pdf, abgerufen am 15.07.2023].

Pathogenetisch handelt es sich beim Fragile-X-Syndrom um ein inaktiviertes, aberrant methyliertes FMR1-Gen, dessen hypermethylierte erweiterte CGG-Wiederholung über 200 Repeats betragen [Oberle et al., 1991; Verkerk et al., 1991]. Die Vollmutation im FMR1-Gen führt zum Funktionsverlust des Genproduktes FMR1-Protein, das bei der Translation postsynaptischer Proteine in den Nervenzellen mit Glutamat-Rezeptoren eine wichtige Rolle spielt und somit an dem Aufbau stabiler neuronaler Netzwerke beteiligt ist [Hagerman et al., 2017].

Die Vollmutation im FMR1-Gen kann beide Geschlechter betreffen, wobei die Mutation bei den Männern häufiger vorkommt und stärker ausgeprägt ist. Diese wird stets von der Mutter vererbt, im Gegensatz zur Prämutation, die von beiden Elternteilen vererbt werden kann. Die Länge der prämutierten CGG-Repeats ist entscheidend für das Auftreten einer Vollmutation in der Folgegeneration. Die Detektion der Vollmutation kann erst nach der Weitergabe an die Folgegeneration detektiert werden, da die Inaktivierung des FMR1-Gens infolge aberranter epigenetischer Modifikation erst in den ersten embryonalen Entwicklungswochen entsteht. [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere

FMR1-assoziierte

Syndrome

https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020_12_10_LL_FRAX_Final_078-007.pdf, abgerufen am 15.07.2023].

2.1.5. Molekulargenetische Diagnostik

Als diagnostischer Goldstandard zum Nachweis einer FMR1-Prämutation wird das **genomische Southern-Blot** Verfahren angewendet. Für diese Untersuchung werden in der Regel 2 bis 5 ml EDTA-Blut gewonnen und eine zuverlässige Analyse aller normalen, prämutierten und voll mutierten CGG-Repeats sowie einer Bestimmung der Methylierung des FMR1-Promotors durchgeführt [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere FMR1-

assoziierte Syndrome https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020_12_10_LL_FRAX_Final_078-007.pdf, abgerufen am 15.07.2023].

Der Nachweis einer Expansion des CGG-Repeats erfolgt mittels 10 Mikrogramm intakter hochmolekularer genomischer DNA. Diese wird mit Restriktionsenzymen, aber auch mit methylierungs-sensitiven Enzymen gespalten. Im Anschluss erfolgt die Abtrennung der Fragmente in Agarosegel in Abwesenheit von Ethidiumbromid, welcher als interkalierender Farbstoff, speziell in dem GC-reichen Repeat, die Laufeigenschaften der Moleküle im Gel verändert [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere FMR1-assoziierte Syndrome https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020_12_10_LL_FRAX_Final_078-007.pdf, abgerufen am 15.07.2023].

Durch Hybridisierung mit speziellen Sonden werden die Restriktionsfragmente des FMR1-Gens mit dem CGG-Repeat detektiert [Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragile-X-Syndrom und andere FMR1-assoziierte Syndrome https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020_12_10_LL_FRAX_Final_078-007.pdf, abgerufen am 15.07.2023].

2.2. Ullrich-Turner Syndrom

Das Ullrich-Turner-Syndrom wurde 1929 von Ullrich und 1938 von Turner erstmalig beschrieben und stellt eine sehr häufige Chromosomenanomalie dar.

Es tritt mit einer Inzidenz von 1:2500 in der Gesamtbevölkerung auf und kann in kompletter Ausprägung (45,X0), aber auch als Mosaik (46,XX/45,X0) vorliegen.

Es ist durch eine numerische Chromosomenaberration bei fehlendem X-Chromosom, aber auch etwas seltener durch eine strukturelle Veränderung am X-Chromosom charakterisiert [Alves et al., 2013].

Der Verlust oder die strukturelle Veränderung des X-Chromosoms kann bei Betroffenen unter anderen zur POI und somit Infertilität führen. Bei 4 bis 5 % aller POI -Fälle findet man ein Ullrich-Turner-Syndrom.

Beim Vollbild des Ullrich-Turner Syndroms (45,X0) kommt es aufgrund der frühkindlichen Follikelatresie zum Ausbleiben einer Pubertätsentwicklung und zur primären hypergonadotropen Amenorrhoe sowie primärer Sterilität [Bralo et al., 2023].

Frauen mit Ullrich-Turner Mosaik (46XX/45X0) weisen zum Pubertätsbeginn oft noch eine ovarielle Restfunktion auf, sodass bei 6 % aller betroffenen Frauen zunächst regelmäßige ovulatorische Zyklen beschrieben werden [Pasquino et al., 1997].

Ullrich-Turner Syndrom

Ullrich-Turner Syndrom (45,X0)

- frühkindliche Follikelatresie
- fehlende Pubertätsentwicklung
- hypergonadotrope primäre Amenorrhoe

Ullrich-Turner (46,XX/45,X0)/Mosaik

- zu Beginn der Pubertät ausreichende ovarielle Restfunktion
- normale Pubertätsentwicklung
- ovulatorische Zyklen

Abbildung 4.; Klinische Manifestation der gonadalen Funktion bei Ullrich-Turner-Syndrom/Mosaik [Pasquino et al., 1997]

Neben der primären oder sekundären Sterilität werden auch kardiovaskuläre sowie endokrine Störungen bei den Betroffenen beschrieben [Gravholt et al., 2019].

Am häufigsten werden eine Aortenisthmusstenose (7 bis 8 %), bikuspidale Aortenklappe (20 bis 30%), sowie Diabetes mellitus beschrieben, sodass in diesem Zusammenhang eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Frauen mit Turner-Syndrom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung anzunehmen ist. Eine lebenslange kardiovaskuläre Nachsorge sowie Aufklärung der Betroffenen ist sehr wichtig [Donadille et al., 2021].

2.2.1. Pathogenetische Veränderungen beim Ullrich-Turner Syndrom/Mosaik

In 70 % der Fälle handelt es sich um eine meiotische Non-Disjunction im väterlichen X-Chromosom [Donadille et al., 2021].

Die Mosaikformen können auch durch mitotische, postzygotische Non-Disjunction entstehen.

Die am häufigsten, das X-Chromosom betreffenden, Strukturveränderungen bei Ullrich-Turner Syndrom sind das Ringchromosom und das Isochromosom. Die Ringchromosomen sind deshalb relevant, weil zum einen beim Ringschluss die distalen Enden der Chromosomen verloren gehen können und zum anderen werden die Ringchromosomen in der Mitose nicht stabil an die Tochterzellen weitergegeben. Somit können diese als Mosaik in verschiedenen Kopienzahlen in Zellen vorliegen [Taschenbuch der Humangenetik: J. Mukken, T. Grimm, E. Holinski-Feder, K. Zerres: 9. Auflage].

Die Diagnose wird durch eine zytogenetische Untersuchung mittels Karyotypisierung bestätigt und zur Detektion der Mosaik eine FISH-Hybridisierung durchgeführt.

Bis zur 90 bis 98 % der 45,XO-Feten abortieren spontan in der 8 bis 12. Schwangerschaftswoche.

2.3. Gonadendysgenese (46 XY)/Swyer Syndrom

Das Swyer Syndrom tritt bei etwa 1 von 80.000 Menschen auf. Am häufigsten wird eine Mutation im SRY-Gen beschrieben [Zielińska et al., 2007]. Dieses Gen spielt eine wichtige Rolle bei der Geschlechtsdifferenzierung.

Das SRY-Gen liegt auf der geschlechtsbestimmenden Region des Y-Chromosoms. Es kodiert für bestimmte Proteine, die wiederum als Transkriptionsfaktoren an bestimmte DNA-Bereiche binden und somit die Aktivität bestimmter Gene beeinflussen können und bei der Ausbildung der männlichen Geschlechtsmerkmale eine wichtige Rolle spielen. Eine Mutation in diesem Gen führt zum Funktionsverlust dieser Proteine und somit zum Ausbleiben der Entwicklung männlicher Geschlechtsmerkmale. [

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/swyer-syndrome/#causesabgerufen> am 21.07.23]

Charakteristisch für das Swyer Syndrom ist ein männlicher Genotyp (46, XY) und ein weiblicher Phänotyp. Die Betroffenen haben ein normal entwickeltes äußeres weibliches Genitale, der Uterus ist jedoch meist klein. Es finden sich sogenannte Streak Gonaden, atretische hormoninaktive Ovarien, und die Betroffenen fallen durch eine primäre Amenorrhoe auf [Bralo et al.,2023]. Bereits im Kindesalter besteht ein erhöhtes Risiko für Gonadoblastome bis zu 40 % [Krivega et al., 2022; Bralo et al.,2023]. Aufgrund dessen wird empfohlen, die Streak Ovarien frühzeitig und prophylaktisch zu entfernen [Zielińska et al.,200; Hughes et al.,2012].

Bei 18 % aller Swyer-Fälle liegt eine Mutation im MAP3K1-Gen vor. Das MAP3K1-Gen kodiert für Proteine, welche auch für die vorgeburtliche Geschlechtsdetermination verantwortlich sind. Eine Mutation führt zur Abschwächung der Signalübertragungskaskade bei der Ausbildung der männlichen Geschlechtsentwicklung und zur Verstärkung der Signalübertragungskaskade bei der Entwicklung der weiblichen Geschlechtsentwicklung. Diese Veränderungen in der Signalübertragungskaskade verhindern die Entwicklung von männlichen Geschlechtsmerkmalen [<https://medlineplus.gov/genetics/condition/swyer-syndrome/#causesabgerufen> am 21.07.23].

Selten werden ursächliche Mutationen im NR5A1 Gen beim Swyer beschrieben. Das NR5A1-Gen liefert die Anweisungen für die Herstellung eines Proteins namens steroidogener Faktor 1 (SF1). Dieses Protein trägt dazu bei, die Aktivität mehrerer Gene zu steuern, die mit der Geschlechtsentwicklung und der Produktion von Sexualhormonen zusammenhängen und somit indirekt die Geschlechtsdetermination beeinflussen [<https://medlineplus.gov/genetics/condition/swyer-syndrome/#causesabgerufen> am 21.07.23].

2.4. Gonaden-/Ovardysgenese (46, XX)

Auch eine Gonaden-/Ovardysgenese (46,XX) kann zu einer gonadalen Insuffizienz und somit zu POI führen. Es existieren vier verschiedene Formen der Gonadendysgenese bzw. Ovardysgenese mit unterschiedlichen Ursachen und Phänotypen. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Mutation des betreffenden Gens kann es zu einer fehlenden Entwicklung der Gonaden oder einer ovariellen Resistenz gegen die Gonadotropine kommen. Ein Beispiel dafür ist eine Punktmutation im FSH-Rezeptor Gen, welche zur kompletten ovariellen Resistenz gegenüber FSH und somit zur POI führen kann. Die betroffenen Mädchen weisen bis zur Pubertät eine normale Entwicklung des weiblichen Genitals auf und fallen ab der Pubertät durch primäre und sekundäre Amenorrhoe sowie mangelnde Ausreifung der sekundären Geschlechtsmerkmale auf. Beim FSH-Rezeptor Defekt ist zu betonen, dass nicht jeder Defekt primär zu einer gonadalen Insuffizienz führt und der Schweregrad der gonadalen Insuffizienz durch die Heterogenität verschiedener Polymorphismen im FSH-Rezeptor gegeben ist [Bralo et al.,2023].

2.5. Testikuläre Feminisierung / komplette Androgenrezeptor-Resistenz (46, XY)

Bei der testikulären Feminisierung handelt es sich um eine komplette Androgenrezeptor-Resistenz, infolge einer Mutation im Gen für den Androgenrezeptor (AR) auf dem langen Arm des X-Chromosoms (AR; Xq11-q12). Sie folgt autosomal rezessiver Vererbung.

Die Aktivität des Testosteronrezeptors fehlt vollständig, die Entwicklung männlicher Geschlechtsmerkmale bleibt aus. Die betroffenen Individuen weisen einen männlichen Genotyp (46,XY) und weiblichen Phänotyp auf.

Die betroffenen Mädchen fallen im Pubertäts- oder jungen Erwachsenenalter auch durch eine primäre Amenorrhoe auf, bei fehlender Pubesbehaarung, fehlendem Uterus und verkürzter Vagina, sowie abdominal oder inguinal angelegten hormonaktiven Hoden. Laborchemisch zeigen sich Laborbefunde wie bei altersgleichen männlichen Individuen bei niedrig-normalen Östrogenspiegeln. Die embryonale Entwicklung des Uterus, der Eileiter und der proximalen Vagina wird durch das, aus dem Hoden produzierende AMH gehemmt, allerdings fehlen die androgen abhängigen Differenzierungsschritte für die Ausbildung eines normalen männlichen Phänotyps (Penis, Deszensus der Hoden, Pubesbehaarung) [Bralo et al.,2023].

Das Risiko für die Entstehung eines Gonadoblastoms ist gering und liegt unter 5 % [Hughes et al.,2012].

Entsprechend wird eine prophylaktische Entfernung der Hoden nicht empfohlen, zumal die in normalem Umfang produzierten Androgene über die somatische Aromatase in Östrogene metabolisiert werden, was eine weitgehend normale weibliche Pubertätsentwicklung gewährleistet [Hughes et al.,2012].

2.6. Triple-X-Syndrom (47, XXX)

Das Triple-X-Syndrom auch Trisomie X oder 47, XXX genannt, ist eine X chromosomale Aneuploidie und tritt bei zu 1 von 1.000 Frauen auf und kann unter anderem auch zur POI führen. Es kann als reine Form 47, XXX, aber auch als Mosaik 46, XX/47, XXX auftreten [Tartaglia et al.,2010].

Die Erstbeschreibung erfolgte im Lancet durch Jacobs et al. 1959 bei sekundärer Amenorrhoe bei einer Frau im Alter von 19 Jahren [Jacobs et al.,1959, Tartaglia et al.,2010].

Die Trisomie X entsteht durch eine spontane Non-Disjunction bei dem sich die X-Chromosomen während der Zellteilung entweder während der Gametogenese oder

nach der Befruchtung (bekannt als postzygotische Non-Disjunction) nicht richtig trennen [Tartaglia et al., 2010].

Studien über den elterlichen Ursprung des zusätzlichen X-Chromosoms bei Trisomie X haben gezeigt, dass 58 bis 63 % der Fälle auf mütterliche Meiose-I-Fehler, 16 bis 17,4 % auf mütterliche Meiose-II-Fehler und 18 bis 19,6 % auf postzygotische Nicht-Disjunction zurückzuführen sind [Hall et al., 2006; Hassold et al., 2007].

Bei vielen Frauen mit Triple-X-Syndrom treten keine oder nur leichte Symptome auf. Kinder mit Trisomie X haben eine höhere Rate an motorischen und sprachlichen Verzögerungen und ein erhöhtes Risiko für kognitive Defizite und Lernstörungen im Schulalter und Entwicklung einer POI [Tartaglia et al., 2010].

Psychische Störungen wie Aufmerksamkeitsdefizite, Stimmungsstörungen (Angst und Depression) sind ebenfalls häufiger als in der Allgemeinbevölkerung beschrieben [Tartaglia et al., 2010].

Es wird angenommen, dass der Phänotyp bei Trisomie X auf eine Überexpression von Genen zurückzuführen ist, die der X-Inaktivierung entgehen [Tartaglia et al., 2010].

Die Diagnose wird zytogenetisch gestellt, eine Vererbung kann ausgeschlossen werden, da es sich um eine De Novo Mutation handelt.

Die Prognose von Trisomie X ist variabel, wobei einige Individuen mit minimalen Manifestationen der Störung sehr gut zurechtkommen, während andere eine stärkere kognitive und psychologische Beeinträchtigung aufweisen [Tartaglia et al., 2010].

Mädchen mit 46,XX/ 47,XXX-Mosaik haben in der Regel eine bessere Prognose als solche mit reiner Trisomie X (947,XXX) [Bender et al., 1986].

3. Genetische Aspekte der immunologischen POI

Bis zu 25 % aller POI-Fälle sind immunologisch bedingt und treten häufig im Rahmen von verschiedenen autoimmunen polyglandulären Syndromen auf [Chon et al., 2015; Ebrahimi et al., 2015]. Dazu zählen das autoimmune polyglanduläre Syndrom (APS) Typ 1 und 2, welche durch Mutationen in verschiedenen Genen bedingt sind. Beide können zu einer POI führen.

3.1. Mutation des Autoimmun-Regulator-Gen (AIRE)

Mutationen im AIRE-Gen werden autosomal-rezessiv vererbt und führen zum autoimmunen polyglandulären Syndrom Typ 1 (APS-1), auch bekannt als autoimmune Polyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermale Dystrophie/Dysplasie (APECED). Dies tritt mit einer Inzidenz von 1: 9.000 bis 1:2.000.000 Frauen auf und ist bei 17 bis 50 % der Fälle mit einer POI assoziiert [Ahonen et al., 1990].

Das AIRE-Gen sitzt am Chromosom 21(21q22.3) und codiert für den im Thymus gebildeten nuklearen Transkriptionsfaktor Autoimmun Regulator (AIRE). Das AIRE spielt eine wichtige Rolle als Immunmodulator im Thymus bei der Regulation und Selbsttoleranz gegenüber T-Zell-Angriffen im Körper [Szeliga et al., 2021].

In einigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass AIRE die negative Selektion autoreaktiver T-Zell-Klone reguliert und die Transkription gewebespezifischer Antigene in Thymusepithelzellen steuert und somit autoimmunologische Prozesse in verschiedenen Organsystemen aktiveren kann [Rizzi et al., 2006].

Bei der Mutation im AIRE-Gen handelt es sich um eine pathologische Veränderung in der Aminosäuresequenz und pathologischer Translation; diese führt zu einer kurzen, abnormen nichtfunktionsfähigen Version des AIRE und somit zu einer Störung der Autoimmunität. [<https://medlineplus.gov/genetics/gene/aire/#conditions> abgerufen am 28.07.23]

Das APS-1 manifestiert sich überwiegend als primäre Nebenniereninsuffizienz, mukokutane Candidiasis und Hypoparathyreoidismus und kann unter anderem auch für eine immunologisch bedingte POI verantwortlich sein. Die Diagnose wird molekulargenetisch durch eine Sequenzanalyse gestellt.

3.2. Autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ 2 / Schmidt-Carpenter-Syndrom

Eine POI kann auch im Rahmen des APS-2 auftreten. Das APS-2, auch als Schmidt-Carpenter-Syndrom bekannt, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung und kommt im Vergleich zu APS-1 häufiger vor. Es manifestiert sich hauptsächlich auch als Morbus Addison, Autoimmunthyreoiditis und Diabetes mellitus Typ 1 [Szeliga et al., 2021].

Sowohl APS-1 als auch APS-2 können mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen assoziiert sein. Diese werden in *Abbildung 5* dargestellt.

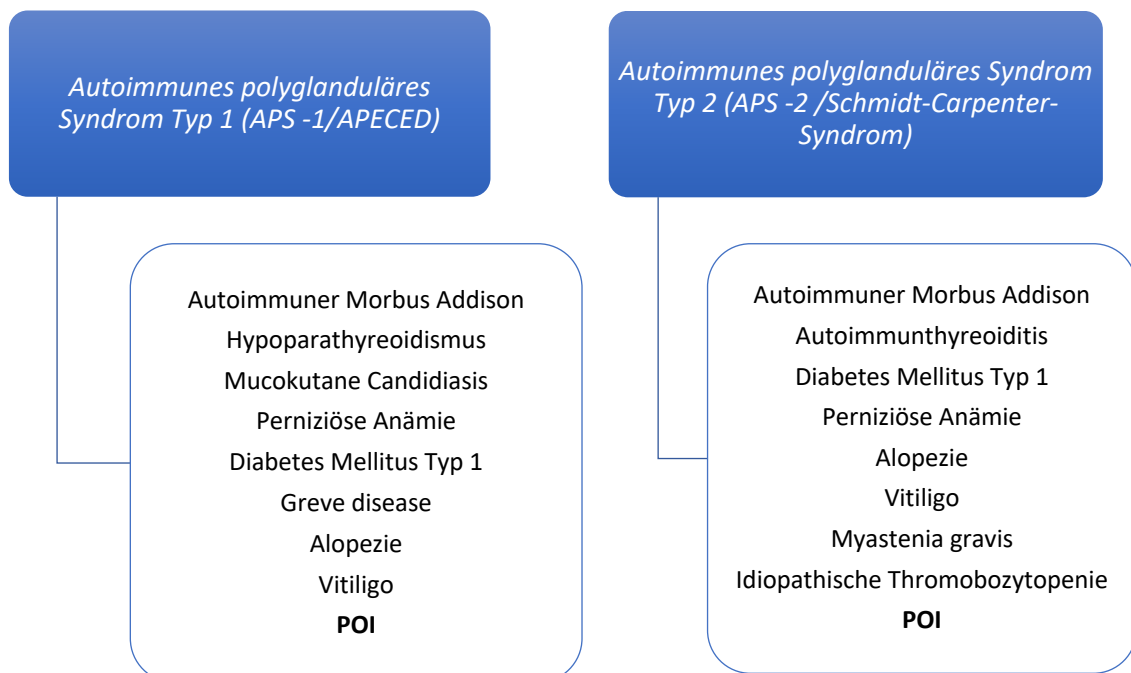


Abbildung 5.; Das autoimmune polyglanduläre Syndrom (APS-1 und-2) in Assoziation mit einer POI und anderen Erkrankungen [Lewinski et al.,2019; Szeliga, et al.,2021; Bralo et al., 2023]

Die Mehrheit der immunologischen POI-Fälle treten im Rahmen des APS-1 auf, während beim APS-2 eine POI seltener zu verzeichnen ist [Szeliga et al., 2021; Bralo et al., 2023].

4. Diskussion

Die ovarielle Reserve wird durch die Anzahl der Primordialfollikel definiert. Diese ist vor der Geburt determiniert auf eine Anzahl von ca. 7 Millionen und unterliegt einem kontinuierlichen Verbrauch bereits vor der Geburt bis zum Erreichen des natürlichen Postmenopausenalters.

Die Mehrheit Primordialfollikel geht in eine Atresie über, sodass bis zur Geburt ungefähr 2 Millionen, und bis in den Eintritt in die Pubertät nur noch 400 000 Follikel übrigbleiben. Die Rekrutierung und der Verbrauch der Follikel finden zu nächst kontinuierlich vor der Pubertät gonadotropin unabhängig und nach der Pubertät gonadotropin abhängig statt. Es wird davon ausgegangen, dass nur ca. 400 Follikel zur Ovulation einer Frau während der fertilen Phase bis zum Erreichen des natürlichen Menopausenalters zur Verfügung stehen. Das mittlere Menopausenalter liegt physiologischer weise durchschnittlich bei 51 Jahren.

Das vorzeitige Erlöschen des ovariellen Follikelpools vor dem 40. Lebensjahr wird als prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) bezeichnet und ist charakterisiert durch eine primäre und sekundäre Amenorrhoe über 4 bis 6 Monate sowie einen Hypergonadotropen Hypogonadismus [Rebar et al., 1990].

Die Erstbeschreibung der POI erfolgte 1942 durch Albright und Kollegen [Albright et al., 1942].

Die vorzeitige gonadale Insuffizienz oder POI stellt ein heterogenes Krankheitsbild dar und kann in Zusammenhang mit einer Störung der sexuellen Differenzierung wie bei der Ovardysgenese stehen, aber auch durch eine Anlagestörung des primordialen Follikelpools oder eine beschleunigte Follikelatresie bedingt sein [Reynaud et al., 2004; Fechner et al., 2006].

Die Ätiologie ist multimodal und umfasst genetische, immunologische, iatrogene sowie infektiöse Prozesse [Goswami et al., 2005]. Die Mehrheit der Fälle der vorzeitigen ovariellen Insuffizienz ist idiopathisch.

Bei 20 bis 30 % der Fälle liegt eine genetische Ursache zugrunde [Persani et al., 2010].

Die Identifizierung genetischer Ursachen, die einer POI zugrunde liegen, sollte ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Beurteilung, genetischen Beratung und Risikobewertung sein.

Eine genaue genetische Diagnose bei POI bietet die Möglichkeit, Behandlungsoptionen zu bestimmen und liefert wichtige Informationen, zum einen über die Gesundheit und zu anderem über die Fertilität der Betroffenen, sowie die Abschätzung des Risikos der Übertragung genetischer Anomalien [Wood et al., 2013].

Eine humangenetische Untersuchung und Beratung sollten bei Bestätigung der klinischen Diagnose einer POI erfolgen.

Eine Stufendiagnostik sollte angestrebt werden, zunächst eine Chromosomenanalyse, im Falle eines normalen Karyotyps eine Prämutationsanalyse des FMR1-Gens.

Frauen mit einer FMR1-Prämutation sollten vor geplanter Umsetzung des Kinderwunsches über ein erhöhtes Risiko für ein Fragile-X-Syndrom bei den Nachkommen informiert werden und eine humangenetische Beratung zur Einschätzung des Risikos angeboten werden.

Des Weiteren sollten Betroffene einer FMR1-Prämutation über ein erhöhtes Risiko für Fragile-X assoziiertes Tremor- und Ataxie-Syndrom informiert werden [Wood et al., 2013].

Bei Turner-Mädchen sollte eine präkonzeptionelle Vorstellung beim Kardiologen und Risikoaufklärung in Bezug auf die bevorstehende Schwangerschaft erfolgen. Zudem sollte eine interdisziplinäre Betreuung während der Schwangerschaft gewährleistet werden, unabhängig davon, ob die Schwangerschaft spontan oder durch Eizellspende entstanden ist.

Sowohl bei FMR1-Prämutationsträgerinnen als auch bei Turner/ Mosaik-Frauen sollte, bei latentem Kinderwunsch und noch sporadisch vorhandener ovarieller Funktion frühzeitig eine Fertilitätsprotektion angesprochen werden, um adäquate Schwangerschaftschancen mit eigenen Eizellen zu einem späteren Zeitpunkt zu ermöglichen. Bei abgeschlossener Familienplanung sollte eine HRT frühzeitig begonnen, adäquat dosiert und konsequent angewendet werden, in der Regel zumindest bis zum Erreichen des natürlichen Menopausenalters von 51 Jahren.

Eine polygene Vererbung scheint bei der gonadalen Insuffizienz nicht ausgeschlossen zu sein.

Die Detektion dieser komplexen Vererbungsmuster, sowie gezielte Identifizierung einzelner Gene wird durch neue Untersuchungsmethoden, wie das Next-Generation-Sequencing (NGS) ermöglicht. Das führt zum besseren Verständnis genetischer Faktoren auch bei der gonadalen Insuffizienz.

Das Verstehen der zugrundeliegenden Ätiologie und die Früherkennung der prämaternen Ovarialinsuffizienz scheint von enormer Relevanz in Hinblick auf den vorzeitigen Verlust der ovariellen Reserve und dem damit verbundenen Fertilitätsverlust junger Frauen, aber auch die kardiovaskuläre Gesundheit und die Knochengesundheit zu sein.

5. Literatur

Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J (1990): Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 322:1829–1836

Albright F, Smith PH, Fraser R (1942): A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am. J. Med. Sci.*; 204:625–648.

Alves M, Bastos M, Almeida Santos T, Carrilho F. Função (2013): Gonadal na Síndrome de Turner [Gonadal function in Turner syndrome]. *Acta Med Port.* Nov-Dec;26(6):655-63. Portuguese. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24388251

Bender B, Puck M, Salbenblatt J, Robinson A (1986): Cognitive development of children with sex chromosome abnormalities. Edited by: Smith S. San Diego: College Hill Press; 1986:175-201.

Bralo H, Thaler C (2023): Prämatüre Ovarialinsuffizienz: Diagnostische und therapeutische Überlegungen. *gynäkologie+ geburtshilfe.* 2023 Apr;28(2):46-53.

Chon SJ, Umair Z and Yoon M-S (2021): Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front. Cell Dev. Biol.* 9:672890. doi: 10.3389/fcell.2021.672890,

Conway, G.S. (2019). Premature Ovarian Insufficiency, Menopause, and Hormone Replacement Therapy. In: Llahana, S., Follin, C., Yedinak, C., Grossman, A. (eds) *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6_41

Conway GS (2000): Premature ovarian failure. *Br. Med. Bull.* 2000; 56:643–649. [PubMed: 11255551]

Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA (1998): Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 13:1184–1187

Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF (1986): Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67(4):604–606

Donadille B, Christin-Maitre S. (2021): Heart and Turner syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*: 82(3-4):135-140. doi: 10.1016/j.ando.2020.12.004. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307001

D. Singer, E. Mann, M. S. Hunter, J. Pitkin & N. Panay (2011): The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure, *Climacteric*, 14:4, 428-437, DOI: 10.3109/13697137.2011.571320

Ebrahimi, M., and Akbari Asbagh, F. (2015): The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran. J. Reprod. Med.* 13, 461–472

ESHRE Guideline (2016): Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 31(5):926–937

Fechner PY, Davenport ML, Qualy RL, Ross JL, Gunther DF, Eugster EA, Huseman C, Zagar AJ, Quigley CA & Toddler Turner Study Group (2006); Differences in follicle-stimulating hormone secretion between 45,X monosomy Turner syndrome and 45,X/46,XX mosaicism are evident at an early age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 4896–4902. (doi:10.1210/jc.2006-1157)

Fu YH, Kuhl, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, Verkerk AJ, Holden JJ, Fenwick RG Jr, Warren ST, et al. (1991): Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell*. 1991 Dec 20;67(6):1047-58. doi: 10.1016/0092-8674(91)90283-5. PMID: 1760838

Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, Barad D (2009): Relevance of triple CGG repeats in the FMR1 gene to ovarian reserve. *Reprod Biomed Online* 19(3):385–390. [https:// doi.org/10.1016/s1472- 6483\(10\)60173- 3](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60173-3)

Goswami D & Conway GS (2005): Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update* 11 391–410. (doi:10.1093/humupd/dmi012)

Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH (2019): Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Oct;15(10):601-614. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31213699

Grigsby J, Bennett R, Brega A, Bounds L, Cogswell J, Greco C, Hagerman P, Hagerman R, Hall D, Jacquemont S, Leehey M, Paulich M, Rice C, Rubinstein D, Tassone F (2005):Fragile X-associated tremor-ataxia syndrome (FXTAS): An X-linked neurodegenerative phenotype. American College of Medical Genetics Meeting

Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB Jr, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, Hagerman PJ. (2017): Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Sep 29;3:17065. doi: 10.1038/nrdp.2017.65. PMID: 28960184

Hall H, Hunt P, Hassold T (2006): Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev* 2006,16(3):323-9.

Hassold TJ, Hall H, Hunt P(2007): The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet* 2007, 16(Spec No 2):R203-208.

Hinds, H. L., Ashley, C. T., Sutcliffe, J. S., Nelson, D. L., Warren, S. T., Housman, D. E., et al. (1993):Tissue specific expression of FMR-1 provides evidence for a functional role in fragile X syndrome. *Nat. Genet.* 3, 36–43. doi: 10.1038/ng0193-36

Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall (2012): J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012 Oct 20;380(9851):1419-28. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60071-3. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22698698

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/swyer-syndrome/#causesabgerufen> am 21.07.23

Jacobs P, Baikie A, Brown W, Macgregor T, Maclean N, Harnden (1959): Evidence for the existence of the human "superfemale". *Lancet* 1959:423-425

Kalantaridou SN et al (2004): Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormonotherapy. *J Clin EndocrinolMetab*89(8):3907–3913

Kenneson A, Zhang F, Hagedorn CH, Warren ST (2001): Reduced FMRP and increased FMR1 transcription is proportionally associated with CGG repeat number in intermediate-length and premutation carriers. *Hum Mol Genet.* 2001 Jul 1;10(14):1449-54. doi: 10.1093/hmg/10.14.1449. PMID: 11448936

Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM (1997) :Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*89:777–779

Kong HE, Zhao J, Xu S, Jin P, Jin Y. (2017): Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome: from Molecular Pathogenesis to Development of Therapeutics. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:128.

Leehey MA, Berry-Kravis E, Min SJ, Hall DA, Rice CD, Zhang L, Grigsby J, Greco CM, Reynolds A, Lara R, Cogswell J, Jacquemont S, Hessler DR, Tassone F, Hagerman R, Hagerman PJ (2007): Progression of tremor and ataxia in male carriers of the FMR1 premutation. *Mov Disord* 22:203-206

Leitlinien zur molekulargenetischen Diagnostik: Fragiles-X-Syndrom und andere FMR1-assoziierte Syndrome <https://www.gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2020-12-10-LL-FRAX-Final-078-007.pdf>, abgerufen am 15.07.2023

Lewinski, A.; Ewa Płaczkiewicz-Jankowska, E. APS-III. (2019) :In *Internal Medicine; Medycyna Praktyczna: Kraków, Poland*

Man L, Lekovich J, Rosenwaks Z, Gerhardt J.(2017): Fragile X-Associated Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency from Molecular Mechanisms to Clinical Manifestations. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:290.

Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S, Macpherson JN, Jones M, Morris DH, Orr N, Ashworth A, Jacobs PA, Swerdlow AJ (2014) ;Population-

based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. *GenetMed*16:19–24

Nappi RE, Cucinella L, Martini E, Rossi M, Tiranini L, Martella S, Bosoni D, Cassani C. (2019): Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2019 Jun;22(3):289-295. doi: 10.1080/13697137.2019.1575356. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30900474

Nelson LM. (2011): Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* ;96: E278. 287

Oberle I, Rousseau F, Heitz D, Kretz C, Devys D, Hanauer A, et al. (1991): Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991;252:1097–1102.

Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT (2005) :Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 16:556–562

Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G.(1997): Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jun;82(6):1810-3. doi: 10.1210/jcem.82.6.3970. PMID: 9177387

Persani L, Rossetti R, Cacciatore C.(2010): Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol*. 2010 Nov;45(5):257-79. doi: 10.1677/JME-10-0070. Epub 2010 Jul 28. Erratum in: *J Mol Endocrinol*. 2010 Dec;45(6):405. PMID: 20668067

Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, Meczekalski B (2016):Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest* 39(9):983–990

Popat VB et al (2009) :Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin EndocrinolMetab*94(7):2277– 2283

Primerano B, Tassone F, Hagerman RJ, Hagerman P, Amaldi F, Bagni C.(2002): Reduced FMR1 mRNA translation efficiency in fragile X patients with premutations. *RNA*. 2002 Dec;8(12):1482-8. PMID: 12515381; PMCID: PMC1370354

Rebar RW, Connolly HV. (1990): Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil. Steril.* 1990; 53:804–810. [PubMed: 2110072]

Rehnitz, J., Messmer, B., Bender, U. *et al.* (2022): Activation of AKT/mammalian target of rapamycin signaling in the peripheral blood of women with premature ovarian insufficiency and its correlation with *FMR1* expression. *Reprod Biol Endocrinol* **20**, 44 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00919-0>

Reynaud K. Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C & Smitz J (2004): Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertility and Sterility* 81 1112–1119. (doi:10.1016/j.fertnstert.2003.12.011)

Rizzi M. Ferrera F, Filaci G, Indiveri F. (2005): Disruption of immunological tolerance: role of AIRE gene in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2006 Feb;5(2):145-7. doi: 10.1016/j.autrev.2005.09.001. Epub 2005 Sep 13. PMID: 16431348

Rocca WA et al (2006): Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: A population based cohort study. *Lancet Oncol* 7(10):821–828,35

Roeters van Lennep J E, et al.: (2016): Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*; 23(2): 178–186

Rossetti R., Ferrari I., Bonomi M., Persani L. (2017): Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017; 91: 183–198

Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, Rubinow DR, Nelson LM. (2011): Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* ;96: E278. 287

Szeliga, A.; Calik-Ksepka, A.; Maciejewska-Jeske, M.; Grymowicz, M.; Smolarczyk, K.; Kostrzak, A.; Smolarczyk, R.; Rudnicka, E.; Meczekalski, B. (2022): Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2594. <https://doi.org/10.3390/ijms22052594>

Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. (2010): A review of trisomy X (47,XXX). Orphanet J Rare Dis. 2010 May 11;5:8. doi: 10.1186/1750-1172-5-8. PMID: 20459843; PMCID: PMC2883963

Thomasius F et al (2018): DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern: KurzversionBd.27,S154–160

Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. (1991): Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell 1991;65:905–14.

Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM.(20107): The FMR1 premutation and reproduction. Fertil Steril. 2007 Mar;87(3):456-65. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.09.004. Epub 2006 Oct 30. PMID: 17074338.

Wood MA, Rajkovic A. (2013): Genomic markers of ovarian reserve. Semin Reprod Med. 2013 Nov;31(6):399-415. doi: 10.1055/s-0033-1356476. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24101221; PMCID: PMC4043392.

Zielińska D, Zajaczek S, Rzepka-Górska I. (2017): Tumors of dysgenetic gonads in Swyer syndrome. J Pediatr Surg. 2007 Oct;42(10):1721-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.05.029. PMID: 17923202