

Gametenselektion und Gametenkonkurrenz – greift ICSI in ein natürliches Schutzsystem ein?

Rudolf Stolla
Gynäkologische Tierklinik der
Universität München, Königinstr. 12,
80539 München

Während der Passage durch den weiblichen Genitaltrakt verringert sich die Anzahl der Spermien von rund 100 bis 200 Millionen im Ejakulat auf einige Hundert in den Eileitern. Diese „Überproduktion“ männlicher Keimzellen stellt unter evolutionären Gesichtspunkten eine sinnvolle Strategie dar, um die Weitergabe des paternalen Genoms an die Eizelle sicherzustellen. Eine gängige Hypothese besagt, daß anomale Spermien auf dem Weg zur Eizelle eliminiert oder selektiert werden, so daß nur eine Minderheit mit normalem Genom die Chance zur Befruchtung hat. Bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) wird dieses hypothetische Schutzsystem umgangen, so daß sich die Frage stellt, ob ICSI mit einem erhöhten Risiko für genetisch bedingte Erkrankungen, Fehlbildungen und Fertilitätsstörungen verbunden ist.

Übereinstimmende Untersuchungsergebnisse bei Mensch und Tier zeigen, daß im weiblichen Genitaltrakt, insbesondere im Verlauf der Cervixpassage, eine deutliche Reduzierung morphologisch anomaler Spermien erfolgt, die auf ihre verminderte Motilität und Vitalität zurückzuführen ist. Die Zona pellucida stellt eine weitere, sehr effiziente Barriere dar, die das Vordringen morphologisch und/oder funktionell anomaler Spermien in den perivitellinen Raum der Eizelle verhindert. Dagegen gibt es keine Beweise, daß im weiblichen Genitale oder an der Zona pellucida eine spezifische Selektion morphologisch normaler Spermien mit Chromosomenanomalien oder Genmutationen in nennenswertem Ausmaß stattfindet. Etwa 8% der Spermien beim Mann sind chromosomal anomal und tragen somit erheblich zu den Chromosomenanomalien in der Präimplantationsphase bei. In Folge der hohen Mortalität der aneuploiden Prä- und Postimplantationsstadien im ersten Trimester der

Schwangerschaft kommt es zu einem massiven Selektionsprozess, der dazu führt, daß die Rate solcher Anomalien bei Neugeborenen bei 0,6% liegt.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß bestimmte Spermatogenesestörungen zu genotypischen und/oder phänotypischen Spermienanomalien führen können. Es gibt Hinweise, daß auch bei Männern mit Oligo-/Azoospermie, die ICSI in Anspruch nehmen, die Rate an Chromosomenanomalien gegenüber fertilen Männern erhöht ist. Da auch bei Neugeborenen eine leicht erhöhte Rate an Chromosomenanomalien (1,2% gegenüber 0,6% bei normal gezeugten) beobachtet wurde, sind Zweifel angebracht, ob die pränatale Selektion die Umgehung der natürlichen Barrieren voll kompensieren kann. Ungeklärt ist weiterhin, in welchem Umfang genetisch bedingte Fertilitätsstörungen durch ICSI an die Folgegenerationen weitergegeben werden. Dies gilt vor allem für strukturelle Anomalien des Y-Chromosoms, die zu Azoospermie und schwerer Oligozoospermie führen können.

Obwohl die bisherigen Ergebnisse, die mit ICSI erzielt wurden, ermutigend sind, insbesondere, daß es nicht zu einer relevanten Zunahme an Fehlbildungen gekommen ist, sollte die weitere Entwicklung sehr sorgfältig beobachtet werden. Eine endgültige Abschätzung der Risiken, die durch die Umgehung der natürlichen Hindernisse eventuell in Kauf genommen werden, ist erst möglich, wenn entsprechende Daten einer ausreichend großen Zahl von Probanden im fortpflanzungsfähigen Alter vorliegen.

Assistierte Reproduktion für Patienten mit Klinefelter-Syndrom

Katrin van der Ven
Universitäts-Frauenklinik Bonn,
Sigmund Freudstrasse 25,
53127 Bonn

Das Klinefelter-Syndrom ist eine numerische Gonosomenaberration, gekennzeichnet durch ein überzähliges X-Chromosom vor dem Hintergrund eines männlichen Chromosomensatzes (47,XXY), und wird durch meiotische Nondisjunktion vornehmlich in der mütterlichen Oogenese verursacht. Die Inzidenz des Klinefelter-Syndroms beträgt ca. 0,1–0,2% in der Normalbevölkerung und ca. 3,1% bei männlichen Patienten mit Infertilität (1). Etwa 15% der Patienten weisen Chromosomenmosaik mit zumeist 2, seltener mehreren Zelllinien auf. Das klinische Erscheinungsbild der Patienten, hauptsächlich gekennzeichnet durch Hochwuchs, lange Extremitäten, verminderte Kopf- und Körperbehaarung, Gynäkomastie und reduzierte Testisgröße ist variabel, wobei eine mildere Symptomatik zumeist mit dem Vorliegen eines Chromosomenmosaiks einhergeht. Von andrologischer Seite ist das Klinefelter-Syndrom durch einen hypergonadotropen Hypogonadismus und Azoospermie gekennzeichnet, nur selten bestehen eine hochgradige Oligozoospermie oder auch Fertilität.

Die Weiterentwicklung der Techniken der assistierten Reproduktion, insbesondere der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI), ermöglicht eine Therapie der Infertilität bei einigen dieser Patienten. Erfolgreiche Fertisationen, Schwangerschaften und Geburten nach Gewinnung von Spermatozoen aus oligozoospermen Ejakulaten oder aus Testisbiopsaten bei erhaltener fokaler Spermienogenese und intrazytoplasmatischer Injektion der Gameten in Oozyten wurden bereits beschrieben (1, 2, 3).

Trotz vielversprechender therapeutischer Erfolge sind die genetischen Risiken, die mit der ICSI-Therapie verbunden sind, noch nicht ausreichend geklärt. Das ursprüngliche Postulat, daß bei Patienten mit Klinefelter-