

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 Chromosomenmosaiken 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-

Mosaiken nur chromosomal unauffällige Stammzellen Spermien produzieren, die folglich selber einen normalen Chromosomensatz tragen und somit kein erhöhtes genetisches Risiko bei der Nachkommenschaft von Klinefelterpatienten besteht, wurde durch neuere Untersuchungen widerlegt. Mehrere Studien an Spermatozoen von Patienten mit Klinefelter-Mosaiken (4, 5) und einem Patienten mit durchgehendem Klinefelter-Karyotyp (6) mit Hilfe der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) zeigen, daß auch Keimzellen mit numerischen Gonosomenaberrationen die Meiose vollständig durchlaufen können. In allen Fällen war zusätzlich eine deutliche Diskrepanz zwischen der Zahl chromosomal aberranter Zellen in Spermatozoen und somatischen Zellen ohne eindeutige Korrelation der Werte festzustellen (7). Eine Prognose bezüglich des Anteils chromosomal aberranter Spermatozoen auf der Basis von Befunden, die an somatischen Zelllinien erhoben wurden, erscheint zur Zeit nicht möglich. Mit Hilfe der FISH-Analyse von Spermatozoen von Klinefelterpatienten vor Beginn einer ICSI-Behandlung könnte eine grobe Einschätzung des Transmissionsrisikos der Gonosomenaberration im Falle einer Schwangerschaft erreicht und damit die Beratungssituation bei Patienten mit dieser Störung verbessert werden. Befunde und Behandlungsergebnisse eigener Patienten werden in diesem Zusammenhang erläutert.

Literatur

- (1) Tournaye et al., Hum Reprod 1996;11: 1644-1649
- (2) Hinney et al., Fertil Steril 1997;68:718-720
- (3) Bourne et al., Hum Reprod 1997;2: 2447-2450
- (4) Chevret et al., Hum Genet 1996;97:171-175
- (5) Martini et al., Hum Reprod 1996;11: 1638-1643
- (6) Guttenbach et al., Hum Genet 1997;99: 474-477
- (7) Kruse et al., Fertil Steril 1998, im Druck

Was wissen wir über ICSI-Kinder?

Kirsten Mennicke¹, Michael Ludwig², Klaus Diedrich², Eberhard Schwinger¹

1) Institut für Humangenetik und 2) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck; Tel.: 0451-500-2620, Fax -4187; E-mail: mennicke@medinf.mu-luebeck.de

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) wird heute als Methode der Wahl bei Paaren mit primär androgen bedingter Infertilität eingesetzt. Seit Einführung dieser Technik wird kontrovers über ein mögliches, erhöhtes Risiko für das Auftreten von genetischen Defekten, Fehlbildungen und anderen unerwünschten Folgeerscheinungen bei den so gezeugten Kindern diskutiert. Potentielle Risiken bestehen zum einen in der Verwendung von Spermien mit molekulargenetischen Defekten oder Aneuploidien bei genetisch bedingter andrologischer Infertilität, zum zweiten in der biochemischen und physikalischen Schädigung der Eizelle durch die invasive Technik und schließlich in der Aufhebung eines hypothetischen Selektionsprozesses der genetisch aberranten Spermien.

Studien, die sich mit diesen Fragen beschäftigen, haben sich hinsichtlich des Risikos für schwere Fehlbildungen zum Teil als sehr widersprüchlich erwiesen. Dies erklärt sich zum einen aus den verschiedenen Definitionen von schwerwiegenden und minder schweren Fehlbildungen, zum anderen aus der sehr unterschiedlichen nachgeburlichen Kontrolle der durch ICSI gezeugten Kinder in den einzelnen Studien. Dies wird besonders deutlich im Vergleich einer australischen (3) mit einer belgischen Studie (1) aus 1997. Die australische Studie führte eine Neubewertung von in Belgien 1996 (1) erhobenen Daten mit Kriterien entsprechend dem British Paediatric Association's ICD-9 System durch und kam damit zu einer Fehlbildungsrate von 7,8% im Gegensatz zu den von der belgischen Arbeitsgruppe erhobenen 3,3% am selben Kollektiv. In einer Erweiterung ihrer Studie kor-

rigierten die belgischen Autoren die Fehlbildungsrate hingegen weiter nach unten auf 2,6% (2). Noch deutlich unter diesen Zahlen liegt eine amerikanische Studie (4), in der eine Fehlbildungsrate von nur 1,6% dokumentiert ist. Hierbei ist allerdings die vollständige Erfassung der Fehlbildungen in Frage zu stellen, da keine systematischen Nachuntersuchungen durchgeführt wurden und nur auf Daten von niedergelassenen Ärzten zurückgegriffen wurde.

Gesichert scheint, entsprechend den belgischen Studien, das erhöhte Auftreten von numerischen gonosomalen Aberrationen bei den Nachkommen zu sein.

Im Gegensatz zu den eben genannten, nicht unbedingt vorhersehbaren Auffälligkeiten, ist natürlich die erhöhte Rate struktureller, autosomaler Aberrationen bei den Kindern auf die Ausgangssituation der Väter zurückzuführen, bei denen sich in 1,2% ebensolche strukturellen, balancierten chromosomalen Aberrationen finden. Deletionen im Bereich der DAZ-Region des Y-Chromosoms werden zwangsläufig auf männliche Nachkommen weitergegeben werden. Hierüber, ebenso wie über die sich daraus ergebende Frage möglicher Keimzellmosaik für entsprechende Deletionen, liegen bislang nur vereinzelte Daten vor. Ebenfalls gibt es keine verlässlichen Zahlen hinsichtlich des möglichen Auftretens einer Mukoviszidose bei Kindern von Vätern mit zumindest klinisch gesicherter Diagnose einer congenitalen bilateralen Aplasie des Vas deferens (CBAVD).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich aufgrund der bislang vorliegenden Daten zumindest noch keine eindeutige Tendenz hin zu einer signifikant erhöhten Rate klinisch relevanter Fehlbildungen oder Erkrankungen bei den durch ICSI gezeugten Kindern feststellen läßt.

Literatur

- (1) Bonduelle et al., Hum Reprod 1996;11:1558-64
- (2) Bonduelle et al., Hum Reprod 1996;11 (Suppl 4):131-155
- (3) Kurinczuk & Bower, BMJ 1997;315:1260-1265
- (4) Palermo et al., JAMA 1996;276:1893-1897