

## **Populationsgenetische Aspekte assistierter Reproduktion: Schafft sich die Reproduktionsmedizin selbst die nächste infertile Patientengeneration?**

Dieter Meschede, Jürgen Horst  
Institut für Humangenetik,  
Westfälische Wilhelms-Universität,  
Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster

Störungen der Fertilität haben verschiedenste Ursachen und Schweregrade. Verfahren assistierter Reproduktion kommen dann zum Einsatz, wenn mittels pharmakologischer oder operativer Interventionen keine oder nur geringe Chancen zur Erzielung einer Schwangerschaft bestehen. Insbesondere für die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gilt, daß mit ihrer Hilfe Paaren geholfen werden kann, die sich früher kaum Hoffnungen auf ein eigenes Kind machen durften. Angesichts der Prävalenz genetischer Infertilitätsfaktoren bei solchen ausgeprägt subfertilen Patienten stellt sich die Frage, ob sich der Einsatz der ICSI-Methode langfristig in einer Häufigkeitszunahme von Fertilitätsstörungen niederschlagen wird. Da empirische Daten hierzu nicht zur Verfügung stehen, kann sich eine Analyse nur auf genetische Befunde bei der infertilen Elterngeneration, auf formalgenetische Überlegungen sowie epidemiologische Indizien stützen.

Von unserer Arbeitsgruppe erhobene Daten von 447 mittels ICSI behandelten Paaren zeigen, daß bei mindestens 7% dieses Kollektivs der Infertilität eine primär genetische Ursache zugrunde liegt. Wertet man die häufig bei den Frauen nachgewiesenen niedriggradigen gonosomalen Mosaik e ebenfalls in diesem Sinne, kommt man auf eine Rate von über 11%. Solche Zahlen müssen als konservativ geschätzte Mindestwerte gelten. Sie leiten sich aus der Eigenanamnese, reproduktionsmedizinischen Befunden, der Karyotypisierung und bei einem Teil der Fälle einer gezielten molekulargenetischen Diagnostik ab (CFTR, Yq-Mikrodeletionen). Extrapoliert man den in den letzten Jahren erzielten Wissenszuwachs, so ist davon auszugehen, daß mit diesem Vorgehen nur ein Bruchteil der tatsächlich gegebenen genetischen Aberrationen erfaßt

wird. In diese Richtung weist auch eine epidemiologische Studie von Lilford und Mitarbeitern (Br Med J 309:570, 1994). Aus der starken familiären Aggregation männlicher Infertilität wurde hier abgeleitet, daß bei 60% der Fälle eine genetische Ursache zugrundeliegen könnte.

Wenn demnach genetische Aberrationen bei andrologischer Infertilität (und damit bei „ICSI-Paaren“) häufig sind, so stellt sich die Frage nach deren Vererbungsmodus und Segregationsverhältnissen bei erfolgreicher (assistierter) Reproduktion. Bei einigen gut definierten monogenen Defekten, die zur Infertilität führen, sind die Verhältnisse relativ übersichtlich. CFTR-Mutationen sowie monomorphe Spermiendefekte verhalten sich autosomal rezessiv, Yq-Mikrodeletionen dominant. Demnach ist nur der letztere Typ von Mutation für die Fertilität in der Nachkommengeneration prägend, während die sich rezessiv verhaltenden Mutationen fast immer nur in klinisch stummer Heterozygotie auftreten werden. Bei den Yq-Mikrodeletionen sind allerdings Penetranz und Expressivität ungeklärt, so daß sich unter diesem Gesichtspunkt ihre biologischen Auswirkungen in der Nachkommengeneration doch nicht eindeutig voraussagen lassen.

Ähnliche Unsicherheiten ergeben sich in Bezug auf die bei infertilen Männern häufigen balancierten strukturellen Chromosomenanomalien. Deren Segregationsverhältnisse sind zwar in natürlich gezeugten Schwangerschaften ausreichend definiert, nicht aber unter dem Einfluß von ICSI. Hinzu kommt, daß zwar die Prävalenz struktureller Chromosomenaberrationen bei infertilen Männern bekannt ist, nicht aber die Prävalenz von Fertilitätsstörungen bei Trägern von Translokationen, Inversionen und Markerchromosomen.

Die Einschätzung der Fruchtbarkeit der per assistierter Reproduktion gezeugten Nachkommen ist auch deshalb problematisch, weil Fertilität bzw. Infertilität kein Alles-oder-Nichts-Phänomen darstellt. Von unserer Arbeitsgruppe zusammengetragene Familiendaten zeigen, daß infertile Männer signifikant weniger Geschwister haben

als fertile Kontrollen. Dies deutet auf suboptimale Fertilität schon bei den Eltern dieser Patienten hin, wobei offensichtlich ist, daß in der Elterngeneration der Grad der Subfertilität noch mit der Zeugung von Nachkommen vereinbar war.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, daß beim gegenwärtigen Kenntnisstand zur genetischen Epidemiologie der menschlichen Infertilität keine zuverlässigen Prognosen zur Fertilität der mit ICSI behandelten Kinder abgeleitet werden können.

## **Die genetische Basis struktureller und funktioneller Spermiendefekte**

Jürgen Neesen, Wolfgang Engel  
Institut für Humangenetik der  
Universität Göttingen, Goßlerstr. 12 D,  
37073 Göttingen

Als mögliche Ursache männlicher Infertilität sind chromosomale Anomalien gut bekannt. Bei 2,1% der fertilitätsgestörten Männer finden sich chromosomale Veränderungen (z.B. Klinefelter-Syndrom oder Robertson'sche Translokationen). Dabei besteht eine Korrelation zwischen einer verringerten Anzahl an Spermien und der Wahrscheinlichkeit für eine chromosomale Veränderung. Solche Anomalien führen aber nur in seltenen Fällen zu strukturellen oder funktionellen Spermiendefekten.

Von den schätzungsweise 2000–3000 an der Spermatogenese beteiligten Genen sind weniger als 100 bisher identifiziert worden. Für einige dieser Gene (Protamin, Akrosin, Mantelfaserprotein) wurden bei infertilen Männern Mutationsanalysen durchgeführt, die aber bisher erfolglos blieben.

Gesicherte Daten für eine genetische Veränderung als Ursache männlicher Infertilität gibt es für die Azoospermie Faktoren. Auf dem Y-Chromosom im Bereich q11.23 konnten drei Gencluster (AZFa, AZFb und AZFc) identifiziert werden. Obwohl die Klärung der genauen Funktion der Gene noch aussteht, werden regulierend wirkende Funktionen für die Genprodukte vermutet. Mikrodeletionen im Bereich