

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 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

Yq11 konnten bei bis zu 13% der Patienten mit Azoospermie und in einem geringeren Prozentsatz auch bei Patienten mit Oligozoospermie nachgewiesen werden.

Da es bisher kaum molekulargenetische Daten über strukturelle oder funktionelle Spermiendefekte gibt und sich die Suche nach Mutationen in Genen, die im Verlauf der Spermatogenese exprimiert werden, als ineffizient erwiesen hat, besteht die Notwendigkeit, Modelle für die Analyse genetisch bedingter Spermiendefekte zu etablieren.

Als Modell können spontane Mutationen der Maus herangezogen werden. Mehr als 50 Loci sind bekannt, die die männliche Fertilität beeinflussen. Überwiegend werden diese Mutationen autosomal rezessiv vererbt, homozygote Tiere sind meist infertil. Für das Verständnis männlicher Infertilität sind diese Mutationen aber mit Einschränkungen wenig hilfreich. Bei den Mäusen werden in der Regel auch Fehlbildungen anderer Organe gefunden. Obwohl solche Mutationen schon lange bekannt sind, sind bis auf die Mutation „quaking“ die Gene nicht analysiert.

Ein andere Möglichkeit, Spermatogenese-relevante Gene zu untersuchen, ist die Erzeugung transgener Tiere. Ca. 15% der erzeugten Tiere sind Insertionsmutanten, d.h. die Funktion eines Gens wird durch die Insertion beeinträchtigt. Die Wahrscheinlichkeit, ein Spermatogenese-relevantes Gen zu inaktivieren, ist eher gering. Die molekulargenetische Analyse der Insertion ist langwierig und schwierig.

Effektiver ist die Erzeugung transgener Tiere zur Analyse der Regulation bekannter Gene. Ein interessantes Beispiel ist eine transgene Maus mit veränderter Regulation des Protamin-Gens. Die Synthese dieser für die Chromatinkondensation wichtigen Proteine steht unter translationaler Kontrolle. In transgenen Tieren, in denen Protamin zu früh gebildet wird, führt dies zu Störungen der Chromatinkondensation und letztendlich zu Infertilität.

Das derzeit effektivste System zum

Studium Spermatogenese-relevanter Gene ist die Erzeugung von „knock-out“ Mäusen. Hierbei wird die Funktion eines Gens spezifisch ausgeschaltet. In den letzten Jahren sind mehrere Arbeiten erschienen, in denen die Funktion Testis-exprimierter Gene untersucht wurde. Dabei ergaben sich teilweise unerwartete Resultate. Ein Beispiel hierfür ist das Akrosin-Gen. Für das Akrosin wurde eine zentrale Bedeutung bei der Bindung des Spermiums an die Zona pellucida und der anschließenden Penetration angenommen. Überraschenderweise waren aber Akrosin-defiziente Mäuse fertil, ihre Spermien brauchten lediglich etwas länger für den Befruchtungsvorgang.

Ein Beispiel für die erfolgreiche Erzeugung von Mäusen mit einem strukturellen Spermiendefekt ist die Inaktivierung des mHR6B Gens. Während heterozygote Männchen und homozygote Weibchen fertil sind, sind homozygote Männchen infertil. Mehr als 70% ihrer Spermien zeigen eine aberrante Kopfmorphologie, die auf Störungen der Chromatinkondensation zurückzuführen ist. Weitere Analysen müssen zeigen, ob bei infertilen Männern Mutationen im HR6B Gen nachgewiesen werden können.

Die Erzeugung von „knock-out“ Mäusen für Keimzell-spezifische Gene stellt sicherlich das derzeit beste Verfahren dar, um unser Wissen über genetische Ursachen männlicher Infertilität zu verbessern. Hieraus gewonnene Erkenntnisse können dazu beitragen, genetische bedingte strukturelle und funktionelle Spermiendefekte beim Mann in Zukunft zu diagnostizieren.

Konstitutionelle Chromosomenanomalien bei mit ICSI behandelten Paaren

Bärbel Peschka
Institut für Humangenetik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Wilhelmstr. 31, 53111 Bonn

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) stellt die neueste und zugleich erfolgreichste Weiterentwicklung in der reproduktiven Medizin dar. Die Anwendung von ICSI wird im Augenblick jedoch noch kontrovers diskutiert. Dazu trägt besonderes die ungeklärte Wissenslage über genetische Risiken dieser Methode bei. Von großem Interesse sind daher Daten über die Häufigkeit chromosomaler Aberrationen in der Ausgangspopulation, d.h. der Gruppe der Sterilitätspatienten, die sich einer Behandlung mit ICSI unterziehen. Durch Untersuchungen der letzten Jahre ist bekannt, daß Fertilitätsstörungen in vielen Fällen auf Chromosomenanomalien zurückgeführt werden können, d.h. daß die Häufigkeit konstitutioneller Chromosomenaberrationen bei infertilen Männern gegenüber der männlichen Durchschnittsbevölkerung erhöht ist. Durch diesen Zusammenhang wurde die Empfehlung ausgesprochen, routinemäßig vor Beginn der ICSI-Therapie Chromosomenanalysen bei den Patienten durchzuführen.

Mein Vortrag soll einen Überblick über die eigenen und die bisher veröffentlichten Befunde konstitutioneller Aberrationen bei mit ICSI behandelten Paaren verschaffen. Das ursprüngliche Ziel des Vortrages war es, die Veröffentlichungen, die sich mit diesem Thema befassen, miteinander zu vergleichen. Die mir vorliegenden Publikationen variierten aber zu stark in der Auswahl der Kollektive, in der Anzahl der Fälle sowie in der Wertung der Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich der Gonosomenmosaik. Von daher waren die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar. Es erschien sinnvoll, die eindeutigen Fälle aus allen Publikationen zusammenzufassen, um zu einer zahlenmäßig relevanten Stichprobe mit aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen. Bei der Zusammenstellung wurden folgende Untersuchungen