

berücksichtigt: 1985 untersuchte Bourrouillou (2) 952 Männer, 1995 stellte Plachot (5) die Analysen bei 1007 Männern vor, 1996 veröffentlichte Baschat (1) die Ergebnisse der Chromosomenanalyse bei 32 Männern. Mau (3) und Peschka (4) untersuchten die Chromosomen bei Männern und deren Partnerinnen (Mau 150 Paare, Peschka 551 Paare). Somit beziehen sich die folgenden Zahlen auf Chromosomenanalysen bei 2692 Männern und 701 Frauen. Zu gonosomalen Mosaiken wurden Fälle gezählt, bei denen die aberranten Zelllinien mindestens 6% der analysierten Zellen ausmachten und eine genügend hohe Zahl von Metaphasen ausgewertet worden war (n = 50).

Die gefundenen konstitutionellen Chromosomenanomalien umfaßten sowohl numerische als auch strukturelle Aberrationen. Als numerische Störungen fanden sich zu 3,34% Männer mit Klinefelter-Syndrom (47,XXY), XYY-Syndrom sowie Männer mit dem Karyotyp 46,XX. In der Normalbevölkerung sind diese drei numerischen Aberrationen bei 0,27% der Männer zu erwarten. Gonosomale Mosaik mit den Hauptzelllinien 47,XXY, 47,XYY und 46,XY fanden sich zu 0,48%. Bei den insgesamt 701 untersuchten Frauen wurden 0,14% Frauen mit Triplo-X-Syndrom gefunden, das entspricht in etwa der Häufigkeit in der Normalbevölkerung (0,13%). Gonosomale Mosaik fanden sich bei 0,71% der untersuchten Frauen (Hauptzelllinie: 46,XX).

Bei den strukturellen Chromosomenanomalien wurden eine Vielzahl von verschiedenen Aberrationstypen gefunden. Bei den Gonosomen fanden sich strukturelle Aberrationen in Form derivativer Y-Chromosomen in 0,37%.

Reziproke Translokationen, in wenigen Fällen mit Beteiligung eines Gonosoms, kamen zu 1,11% bei Männern und 1,0% bei Frauen vor. Das ist gegenüber der Normalbevölkerung um das 10fache erhöht. Wie man sieht, ist der Anteil der betroffenen Frauen genauso hoch wie der der Männer. Diese Tatsache ist verblüffend, da die Paare auf Grund der massiven Fertilitätsstörung des Mannes in das ICSI-

Programm aufgenommen wurden. Für die Robertsonschen Translokationen ergab sich folgendes Bild: 0,63% der Männer und 0,43% der Frauen wiesen eine solche Aberration auf, die meisten mit der Beteiligung der Chromosomen 13 und 14 (die Häufigkeit in der Normalbevölkerung beträgt 0,1%). Auch hier erstaunte der Anteil der Frauen, bei Männern war der Wert erwartungsgemäß, da der Zusammenhang zwischen der 13/14 Fusion und eingeschränkter Fertilität bekannt ist. Inversionen fanden sich zu 0,52% bei Männern und 0,23% bei Frauen (in der Normalbevölkerung werden zu 0,39% Inversionen erwartet). Markerchromosomen wurden nur bei Männern gefunden (0,11%). Dieser Wert ist gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht.

Geht man davon aus, daß die Häufigkeit chromosomaler Aberrationen in der Normalbevölkerung etwa 0,8–0,9% beträgt, so ist bei dem Kollektiv der ICSI-Patienten ungefähr das 10fache zu erwarten. Bemerkenswert ist der hohe Anteil der Frauen mit Anomalien. Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß eine zytogenetische Untersuchung beider Partner vor einer ICSI-Therapie indiziert ist.

**Literatur**

(1) Baschat et al., Hum Reprod 1996;11:330-333  
 (2) Bourrouillou et al., Hum Genet 1985;71: 66-367  
 (3) Mau et al., Hum Reprod 1997; 12: 930-937  
 (4) Peschka et al., Hum Reprod 1998; eingereicht  
 (5) Plachot, ESHRE Campus Course 1995

**Chromosomenanomalien in Spermien – Prävalenz und klinische Relevanz**

Birgit Koppers, Paul Gaßner, Hermann M. Behre\*, Eberhard Nieschlag  
 Institut für Reproduktionsmedizin und \*Frauenklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität, Domagkstr. 11, 48149 Münster

Durch die Einführung der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) als eine Therapieform der ungewollten Kinderlosigkeit ist es heute möglich, Patienten mit schweren, andrologisch bedingten Fertilitätsstörungen zu behandeln. Im Zusammenhang mit der Mikroinjektion einzelner Spermien in das Cytoplasma der Oocyte werden die möglichen genetischen Risiken dieser Methode diskutiert.

Reduzierte Spermienkonzentrationen korrelieren mit konstitutionellen Chromosomenaberrationen. Sowohl die Frequenz gonosomaler Aberrationen (3,8%; n = 7876) als auch die Häufigkeit autosomaler Anomalien (1,3%; n = 7876) ist bei infertilen Männern verglichen mit einer unselektierten Neugeborenen-Population (gonosomale Anomalien: 0,14%; autosomale Anomalien: 0,25%; n = 94465) deutlich erhöht (1). Diese Chromosomenaberrationen führen nicht nur zu einer Beeinträchtigung der Spermienkonzentration, sondern können auch die Bildung chromosomal aberranter Spermien nach sich ziehen.

Weiter wird diskutiert, inwieweit bei Patienten mit normalem Karyotyp sowie idiopathischer Infertilität möglicherweise die Anzahl der Spermien mit numerischen oder strukturellen Chromosomenaberrationen erhöht ist. Daten der Brüsseler Arbeitsgruppe zeigen, daß die Rate gonosomaler Aneuploidien bei ICSI-Kindern im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist (2). Eine mögliche Ursache hierfür kann in der Methode der direkten Mikroinjektion gonosomal aneuploider Spermien liegen.

Mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ist es möglich, mit Hilfe spezifischer DNA-Sonden eine große Anzahl von Spermien hinsichtlich ihres

Chromosomensatzes zu analysieren. Im Rahmen verschiedener Studien wurde die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in Spermatozoen von fertilen und infertilen Männern sowie von Patienten mit konstitutionellen Chromosomenanomalien mittels FISH analysiert. So konnte gezeigt werden, daß bei Patienten mit auffälligem Karyotyp die Rate der unbalancierten Spermien auch bei gleichem Karyotyp individuell verschieden ist (3). Unterschiedliche Ergebnisse liegen hinsichtlich der Disomie- bzw. der Diploidierate bei fertilen und infertilen Männern vor. Miharu et al. (4) sowie Guttenbach et al. (5) haben keinen signifikanten Unterschied in der Rate numerischer Chromosomenanomalien in Spermien von fertilen und infertilen Männern mit unauffälligem Karyotyp finden können. Andere Studien konnten hingegen erhöhte Disomieraten bestimmter Chromosomen bei infertilen Männern belegen (6). Auch eine von uns durchgeführte Analyse zeigte eine erhöhte Aneuploidierate bei subfertilen Patienten mit habituellem Abortgeschehen (7).

Letztendlich muß die Frage offen bleiben, inwieweit die Rate der Spermatozoen mit Chromosomenanomalien bei infertilen Patienten, die eine ICSI-Therapie in Anspruch nehmen, höher liegt, als dies bei Spermien normal fertiler Männer der Fall ist. Bei einem bestimmten Patientenkollektiv (Patienten mit Chromosomenanomalien, Patienten mit idiopathischer Infertilität und erhöhter Abortrate) ist somit eine Chromosomenanalyse der Spermatozoen mittels der FISH indiziert, um das Risiko, daß es zu einer Injektion chromosomal aberranter Spermien kommt, abschätzen zu können.

#### Literatur

- (1) Van Assche et al., Hum Reprod 1996;11 (Suppl 4):1-24
- (2) Bonduelle et al., Hum Reprod 1996;11:1558-1564
- (3) Mennicke et al., Int J Androl 1997; 20 (Suppl 3):11-19
- (4) Miharu et al., Hum Genet 1994;93:502-506
- (5) Guttenbach et al., Hum Reprod 1997;12:468-473
- (6) Moosani et al., Fertil Steril 1995;64:811-817
- (7) Koppers et al., Hum Reprod (Abstract Book 1) 1997,12: 310

### Das klinische Spektrum von Fertilitätsstörungen durch Mutationen im CFTR-Gen

Manfred Stuhmann  
Institut für Humangenetik der Medizinischen Hochschule, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Bei der typischen Mukoviszidose handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbare Stoffwechselstörung mit einer Häufigkeit von ca. 1/2500 Neugeborenen. Die zumeist schon in der Kindheit einsetzende Lungenerkrankung und die exokrine Pankreasinsuffizienz stellen die wichtigsten Symptome dar. Darüberhinaus sind mehr als 95% der männlichen Betroffenen einer Mukoviszidose aufgrund einer congenitalen beidseitigen Vas-deferens-Aplasie infertil. Die Mukoviszidose wird durch Mutationen im CFTR-Gen bedingt. Je nach Art und Lokalisation im CFTR-Gen lassen sich die Mutationen in fünf verschiedene Klassen mit unterschiedlichen physiologischen Konsequenzen einteilen. Der CFTR-Genotyp bestimmt wesentlich, aber nicht ausschließlich den Phänotyp der Betroffenen.

Veränderungen des CFTR-Gens finden sich nicht nur bei Patienten mit dem Vollbild der Mukoviszidose, sondern auch bei (1) verschiedenen Formen der obstruktiven Azoospermie, (2) disseminierten Bronchiektasien, (3) chronischer bronchialer Hypersekretion, (4) allergischer bronchopulmonaler Aspergillose, (5) Nasalpolypen, (6) isolierter isotoner Dehydratation, (7) neonataler transitorischer Hypertrypsinämie und möglicherweise auch bei (8) chronischer Pankreatitis und (9) Spermienreifungsstörungen.

Die wohl häufigste atypische Form der Mukoviszidose stellt die congenitale bilaterale Vas-deferens-Aplasie (CBAVD) dar, die früher als ein eigenständiges Krankheitsbild mit autosomal-rezessivem Erbgang angesehen wurde. Ca. 1–2% der Fälle männlicher Infertilität können auf eine CBAVD zurückgeführt werden. Molekulargenetische Untersuchungen haben inzwischen belegen können, daß es sich bei der CBAVD in der weit überwiegenden Zahl der Fälle um eine zumeist nur

monosymptomatische, genitale Form der Mukoviszidose handelt, bei der im weiteren Verlauf allerdings mitunter auch weitere Mukoviszidose-typische Symptome hinzukommen können. Bei der CBAVD mit begleitender Nierengenesie findet sich keine Häufung von Mutationen im CFTR-Gen. Hierbei handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um ein separates Krankheitsbild anderer Ätiologie.

Auch bei einem Teil der Männer mit einseitiger congenitaler Vas-deferens-Aplasie (CUAVD) und bei Betroffenen der bilateralen Obstruktion des Ductus ejaculatorius (BEDO) mit Anomalien der Samenbläschen (aber ohne Anomalien des Ductus deferens) finden sich Mutationen im CFTR-Gen. Ein ein- oder beidseits palpabler Samenleiter schließt eine genitale Form der Mukoviszidose somit nicht aus. Ob neben der obstruktiven Azoospermie auch Spermienreifungsstörungen durch Mutationen im CFTR-Gen bedingt sein könnten, ist unklar.

Die bis vor einigen Jahren nicht vorhandene Behandlungsmöglichkeit der Infertilität mittels mikrochirurgischer Aspiration von Spermien aus dem Nebenhoden (MESA) von Männern mit obstruktiver Azoospermie und Fertilisation der Oozyten mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) ist mit einer hohen Rate erfolgreicher Schwangerschaften verbunden. Diese Möglichkeit, im Rahmen assistierter Fertilitätsbehandlungen Kinder zu zeugen, geht allerdings bei einem Teil der Betroffenen einer obstruktiven Azoospermie mit einem genetischen Risiko einher: der erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Mukoviszidose bei den durch MESA/ICSI gezeugten Nachkommen.

In allen Fällen einer obstruktiven Azoospermie, die nicht offensichtlich durch externe Faktoren bedingt ist, sollte vor der Durchführung einer assistierten Fertilisation eine genetische Beratung und ein CFTR-Genetest des Betroffenen und seiner Partnerin erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Mukoviszidose bei den Nachkommen hängt sowohl von den Befunden der klinischen Untersuchung des Betroffenen, als auch vom Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung ab.