

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.